

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours

Prise en charge thérapeutique et suivi

Méthode Recommandation pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Octobre 2017

DOCUMENT DE TRAVAIL SOUMIS AVANT CORRECTION ORTHOGRAPHIQUE ET TYPOGRAPHIQUE

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ».

Tableau 1. Grade des recommandations

A	**Preuve scientifique établie** Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
B	**Présomption scientifique** Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	**Faible niveau de preuve** Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	**Accord d'experts** En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service Communication – Information
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été adopté par le Collège de la Haute Autorité de Santé en Octobre 2017

Table des matières

Abréviations et acronymes

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BDI	*Beck Depression Inventory.* Inventaire de dépression de Beck
CBT	*Cognitive behavioural therapy*
CCBT	*Computerised cognitive behavioural therapy*
CIM	Classification internationale des maladies
CMP	Centre médico-psychologique
DREES	Direction de la recherche, des études, de l’évaluation et des statistiques
DSM-5	Classification *Diagnostic and statistical manual* 5
Échelle HDRS	Échelle de dépression de Hamilton
Échelle MADRS	*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*
ECT	*Electroconvulsive Therapy*
EDC	Épisode dépressif caractérisé
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
IMAO	Inhibiteur de la mono-amine oxydase (MAO), sélectif ou non de MAO-A
IMAO	Monoamine oxidase inhibitors
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
OMS	Organisation mondiale de la santé
PGR européen	Plan de gestion des risques européen
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SMPG	Enquête « Santé mentale en population générale »
TCA	*Tricyclic Antidepressants*
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TCCC	Thérapie cognitivo-comportementale informatisée
TS	Tentative de suicide

Introduction

Questions traitées

L'ensemble des questions abordées dans la recommandation de 2002 seront traitées (1). Néanmoins, l'accent sera mis sur les questions pour lesquelles de nouvelles données ont été publiées depuis 2006.

- Reconnaître la dépression
  - Définition
  - Outils de diagnostic
  - Diagnostic différentiel
- Reconnaître les risques
  - Le risque suicidaire
  - Hospitalisation du patient
- Qualifier la dépression
  - Évaluation de la sévérité (outils)
  - Contexte de la dépression
  - Évaluation de l'épisode
  - Bilan initial du patient
- Mesures générales avant d'envisager le traitement
  - Évaluation de l'alliance thérapeutique
  - Apprécier le soutien de l'entourage
- Traitement initial d'un d'épisode dépressif
  - Traitements existants
  - Antidépresseurs
  - Choix d'un antidépresseur
  - Démarrer un traitement antidépresseur
  - Évaluation de la réponse thérapeutique
  - Place des psychothérapies
- Stratégie de traitement selon le type de dépression (sous types) et les caractéristiques du patient
  - Stratégie de traitement pour la dépression légère
  - Stratégie de traitement pour la dépression légère à modérée
  - Stratégie de traitement pour la dépression sévère
  - Personne âgée
  - Femme enceinte et allaitante (évaluation, prise en charge)
- Suivi
- Prise en charge en cas de non réponse ou de réponse partielle au traitement initial
- Arrêt du traitement antidépresseur après un épisode dépressif caractérisé non compliqué

Il est proposé de détailler dans ces questions les données sur les effets indésirables et la surveillance pour les antidépresseurs.

Principe de sélection des publications présentées pour les questions à traiter

Afin de rédiger cet argumentaire, les modalités de sélection des références bibliographiques ont été identiques pour l'ensemble des thèmes traités dans ces recommandations.

Pour chaque question abordée, l'ordre de choix des ressources en fonction du niveau de preuve est le suivant :

- les recommandations internationales ou nationales sur chaque sujet lorsqu'elles existent ;
- en cas d'absence de recommandations, ont été sélectionnées les méta-analyses, puis en cas d'absence de méta-analyses, les études prospectives randomisées ;
- en cas d'absence d'étude prospectives randomisées ont été retenues et évaluées les revues de littérature les plus complètes et les plus récentes possibles, puis les études rétrospectives et/ou série de cas, puis les cas cliniques ;
- pour certains thèmes médicaux, la littérature étant peu abondante, ont été citées les publications du plus haut niveau de preuve disponible.

Si les données de la littérature identifiée dans le cadre de ce travail pour certaines questions (absence d'études ou insuffisance des niveaux de preuve scientifique des études) ne peuvent pas permettre d'établir de grade pour les recommandations, en conséquence, les recommandations pour ces questions reposent sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture.

1. Traitement initial d'un épisode dépressif

1.1 Les antidépresseurs

1.1.1 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

► Introduction

Les recommandations ci-dessous ont été sélectionnées pour répondre à la question :

- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 (2) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2012 (3) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 (7) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8) ;
- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2009 (9) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations de Malhi *et al.* de 2009 (12) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American College of Physicians* (ACP) de 2009 (13) ;
- les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14) ;
- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) de 2013 (16) ;
- les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17) ;
- les recommandations coréennes du *Clinical Research Center for Depression* (CRCD) de 2014 (18).

► Les recommandations

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2).

Ces recommandations de 2009 indiquent que les ISRS doivent être prescrits en première intention quand un traitement antidépresseur est indiqué, car ils sont aussi efficaces que les autres antidépresseurs et ils ont un rapport bénéfice-risque favorable.

Ils sont associés à un risque accru de saignement en particulier chez les sujets âgés et les personnes prenant des médicaments qui lèsent la muqueuse gastro-intestinale ou interfèrent avec la coagulation.

La fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine sont associés à un risque accru d'interactions médicamenteuses par rapport aux autres ISRS.

La paroxétine est associée à un risque accru de symptômes de sevrage par rapport aux autres ISRS.

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (3).

Ces recommandations de 2012 confirment la recommandation de 2009 : quand un antidépresseur doit être prescrit, cela doit être un ISRS en première intention.

L**es recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association*** (APA) (4). Ces recommandations de 2010 indiquent que les ISRS font partie des traitements antidépresseurs optimaux (recommandation de niveau I).

Ils peuvent être inappropriés chez les patients souffrant des dysfonctions sexuelles.

Les recommandations nord américaines indiquent que la paroxétine a une incidence plus élevée de prise de poids que les autres ISRS.

La paroxétine et la fluoxétine sont associées à une inhibition plus forte du CYP450 2D6.

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5).

Ces recommandations de 2016 indiquent que les ISRS font partie des antidépresseurs recommandés en 2010 par l'*American Psychiatric Association* (4) en première intention grâce à la qualité et la quantité de données publiées, à leur meilleure tolérance comparée à celle des antidépresseurs tricycliques et des IMAO, et à leur relative sécurité d'emploi globale (moins de conséquences en cas de surdosage).

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations de 2015 indiquent que les ISRS sont des choix de première intention (recommandation de grade D). Les différences de tolérance entre ISRS citées dans les recommandations sont :

- plus d'agitation et d'éruptions cutanées avec la fluoxétine ;
- plus de sédation, de dysfonction sexuelle, de prise de poids et de syndrome de sevrage avec la paroxétine ;
- plus de nausées et moins de dysfonction sexuelle avec la fluvoxamine.

Les recommandations britanniques indiquent que le citalopram est associé à une plus grande toxicité cardiaque comparé aux autres ISRS en cas de surdosage.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations de 2009 indiquent pour les ISRS :

- tous les ISRS, à l'exclusion de la fluvoxamine, peuvent être utilisés en première intention dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés de l'adulte (recommandation de grade A) ;
- les possibilités d'interactions médicamenteuses (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) doivent être considérées. Les recommandations américaines citent l'inhibition plus importante du CYP450 2D6 par la fluoxétine et la paroxétine comparée aux autres ISRS, et les syndromes sérotoninergiques ;
- les possibilités de syndrome de sevrage, particulièrement pour les ISRS à demi-vies les plus courtes, doivent être envisagées ;
- les effets indésirables spécifiques des différents ISRS doivent intervenir dans le choix d'un de ces ISRS chez les patients potentiellement sensibles à ces effets. Les recommandations américaines citent les différences d'effets secondaires suivantes :

- activité anticholinergique, davantage de prise de poids et de dysfonction sexuelle pour la paroxétine,
- effets cardiaques, convulsions et gain de poids pour la fluoxétine,
- risque plus élevé de diarrhées pour la sertraline.

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8). Ces recommandations de 2008 reprennent les conclusions du NICE de 2004 : sauf s'il existe des raisons spécifiques de choisir un autre antidépresseur, les ISRS sont les antidépresseurs les plus adaptés comme traitements de première intention en cas de dépression modérée ou sévère.

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9). Ces recommandations de 2009 indiquent que les précédentes recommandations du CANMAT de 2001 restent exactes : les ISRS sont des traitements de première intention.

Les recommandations canadiennes notent qu'il n'y a pas d'indication claire que les ISRS soient associés à un risque de suicide chez les jeunes adultes et les plus âgés.

Elles indiquent des différences d'effets secondaires parmi les ISRS :

- la fluoxétine a un taux plus élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements et diarrhées ;
- la paroxétine entraine plus de sudation, de sédation et de prise de poids ;
- la sertraline a un taux plus élevé de diarrhées ;
- la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline entrainent le plus de dysfonction sexuelle.

Les recommandations canadiennes indiquent que la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline sont les ISRS qui ont le plus grand risque d'interaction médicamenteuse.

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10). Ces recommandations de 2013 indiquent selon la sévérité de l'épisode dépressif (catégorie de preuve A, recommandation de grade 1) :

- pour les épisodes dépressifs légers, quand un traitement médicamenteux est utilisé, les ISRS font partie des médicaments de première intention (en monothérapie ou combiné à une psychothérapie) ;
- pour les épisodes dépressifs modérés, les ISRS font partie des médicaments de première intention (en monothérapie ou combiné à une psychothérapie) ;
- pour les épisodes dépressifs sévères, les ISRS peuvent être recommandés, sans indication de préférence par rapport aux autres classes d'antidépresseur.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11). Ces recommandations de 2012 indiquent que les ISRS doivent être utilisés en première intention pour traiter la dépression, du fait de leur balance bénéfice-risque favorable, d'une meilleure tolérance et de leur sécurité d'emploi en cas de surdosage (niveau de preuve 1++, recommandation de grade A).

Les ISRS doivent être prescrits comme traitement antidépresseur de première intention chez les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires (niveau de preuve 1++, recommandation de grade A).

Les recommandations indiquent que l'escitalopram et la sertraline doivent être considérés comme ayant le moins de risque d'interaction médicamenteuse (niveau de preuve 4, recommandation de grade D).

Les recommandations de Malhi *et al.* (12). Ces recommandations de 2009 indiquent que les ISRS, mieux tolérés que les autres antidépresseurs, représentent un traitement antidépresseur de première intention approprié (recommandation de niveau 1).

De nombreux ISRS (particulièrement la fluoxétine et la paroxétine) causent une inhibition significative du CYP450 ce qui doit inciter à la vigilance en cas de co-prescription médicamenteuse.

Les recommandations nord américaines de l'*American College of Physicians* (ACP) (13). Ces recommandations de 2009 recommandent que quand les médecins doivent choisir une thérapie pharmacologique pour traiter les patients avec un épisode dépressif caractérisé, ils sélectionnent un antidépresseur de 2ème génération, parmi lesquels figurent les ISRS (niveau de preuve de qualité modérée, recommandation de grade fort).

Des différences d'effets indésirables existent : la paroxétine entraine plus de dysfonction sexuelle que la fluoxétine, la fluvoxamine ou la sertraline.

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14). Ces recommandations de 2007 indiquent que dans les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère, quand un traitement antidépresseur est prescrit, les ISRS doivent être considérés comme des traitements de première intention (recommandation de grade A).

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15). Ces recommandations de 2012 reprennent les recommandations du CANMAT de 2009 : les ISRS font partie des traitements antidépresseurs recommandés en première intention.

Les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) (16). Ces recommandations de 2013 citent les recommandations du CANMAT de 2009 : les ISRS font partie des traitements antidépresseurs de première intention.

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations de 2006 indiquent que :

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les antidépresseurs ISRS, IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs ».

Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance.

Les recommandations notent que les ISRS inhibent de façon variable qualitativement et quantitativement les isoenzymes du cytochrome P450 (notamment 1A2, 2D6 et 3A4) :

- la fluoxétine est un inhibiteur 4 fois plus puissant que la sertraline chez le volontaire sain. Cela entraîne un risque de surdosage, en cas d'association avec les médicaments qui sont substrats de ces iso-enzymes du CYP450, notamment les imipraminiques ;
- le citalopram et l'escitalopram ont un potentiel quasi-nul d'inhibition du cytochrome P450.

Les recommandations indiquent que les effets indésirables les plus fréquents des ISRS sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypersudation, les céphalées, l'agitation, l'insomnie, la somnolence, les vertiges, les tremblements, l'asthénie et les dysfonctionnements sexuels.

Dans des conditions de surdosage, des troubles cardiaques à type de tachycardie ou de troubles du rythme ou de la repolarisation peuvent être observés avec les ISRS.

Les recommandations notent que des études rétrospectives comparant les ISRS confirment le faible taux de syndrome de sevrage avec la fluoxétine du fait de sa demi-vie d'élimination plus longue par comparaison avec la paroxétine, la sertraline et la fluvoxamine.

Les recommandations coréennes du *Clinical Research Center for Depression* (CRCD) (18). Ces recommandations de 2014 indiquent que les ISRS font partie des traitements antidépresseurs recommandés en première intention (recommandation forte).

► Données récentes de tolérance sur les ISRS

Ont été sélectionnés pour répondre à la question posée :

- 3 communiqués des agences sanitaires nationales ;
  - une information destinée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (19) en 2011,
  - une alerte de sécurité de la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) en 2011 (20),
  - en 2012, la *Food and Drug Administration* (FDA) (21) a émis une information sur les changements des conditions d'utilisation du citalopram ;
- une revue systématique avec une méta-analyse de Shin *et al.* en 2014 (22) ;
  - un article de 2015 de la Revue Prescrire (23),
  - Beach *et al.* en 2014 (24),
  - Funk et Bostwick en 2013 (25) ;
- 2 études rétrospectives :
  - Weeke *et al.* en 2012 (26),
  - Castro *et al.* en 2013 (27).

Les publications suivantes ne sont pas retenues :

- les publications traitant d'un problème de tolérance déjà détaillé dans les RCP : Reichenpfader *et al.* en 2014 (les troubles sexuels) (28) ; Alberti *et al.* en 2014 (insomnie et somnolence) (29) ; Mannheimer *et al.* en 2010 (interaction au niveau du cytochrome CYP2D6) (30) ; *American Headache Society* en 2010 (interaction entre les tryptans et les ISRS) (31) ; Yilmaz *et al.* en 2010 (convulsions) (32) ;
- une étude ne rapportant aucune donnée nouvelle de tolérance : Kimmel *et al.* en 2011 (33) ;
- une étude d'équivalence de doses : Hayasaka *et al.* en 2015 (34) dont les données sont utiles en cas de switch d'antidépresseur, et donc est considéré comme hors du thème à traiter ;
- 2 études où les antidépresseurs sont considérés dans leur ensemble, sans en distinguer les différentes classes : Frisard *et al.* en 2015 (35) ; Kivimäki *et al.* en 2011 (36) ;
- une revue de la littérature de von Ruden *et al.* en 2008 (37) qui n'inclut que 13 études (aucun essai contrôlé randomisé), ancienne (période de recherche antérieure à 2006) et les ISRS sont considérés dans leur ensemble, non individuellement. De plus la conclusion ne permet pas de répondre à la question posée ;
- Hennings *et al.* en 2012 (38) ;
- un article de la Revue Prescrire de 2012 (39) qui reprend l'alerte de la MHRA de 2011 (20) déjà citée dans l'argumentaire.

Remarque : les données de tolérance concernant le sujet âgé sont présentées dans le chapitre ci-après.

Trois agences sanitaires nationales ont diffusé une information relative à la sécurité d'emploi du citalopram et de l'escitalopram.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2011 (19) a émis dans une information destinée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens une recommandation concernant l'utilisation des antidépresseurs citalopram et escitalopram en raison de leur association à un allongement de l'intervalle QT :

- citalopram : dose maximale désormais fixée à 40 mg par jour chez les adultes de moins de 65 ans. Dose maximale abaissée à 20 mg par jour chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou présentant une insuffisance hépatique ;
- escitalopram : dose maximale inchangée de 20 mg par jour chez les adultes de moins de 65 ans. Dose maximale abaissée à 10 mg par jour chez les sujets âgés de plus de 65 ans ;

- contre-indication du citalopram et de l'escitalopram chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT ;
- contre-indication de la co-administration du citalopram et de l'escitalopram avec d'autres médicaments connus pour induire des allongements de l'intervalle QT ;
- prudence recommandée chez les patients à haut risque de développer des torsades de pointe (par exemple ceux présentant une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde récent, une bradycardie ou une prédisposition à une hypokaliémie ou une hypomagnésémie due à une pathologie ou à des traitements concomitants).

La *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) (20) a émis en 2011 une alerte de sécurité sur le citalopram et l'escitalopram. L'effet de ces 2 antidépresseurs sur l'augmentation de l'intervalle QTc est dose-dépendant : 7,5 msec (IC90 % : 5,9 – 9,1) à 20 mg par jour et 16,7 msec (IC90 % : 15,0 – 18,4) à 60 mg par jour de citalopram ; 4,3 msec (IC90 % : 2,2 – 6,4) à 10 mg par jour et 10,7 msec (IC90 % : 8,6 – 12,8) à 30 mg par jour d'escitalopram.

Les nouvelles recommandations de dose journalière maximale sont :

- citalopram : dose maximale désormais fixée à 40 mg par jour chez les adultes de moins de 65 ans. Dose maximale abaissée à 20 mg par jour chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou présentant une insuffisance hépatique ;
- escitalopram : dose maximale inchangée de 20 mg par jour chez les adultes de moins de 65 ans. Dose maximale abaissée à 10 mg par jour chez les sujets âgés de plus de 65 ans et dose maximale inchangée de 10 mg chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ;
- contre-indication du citalopram et de l'escitalopram chez les sujets présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT ;
- contre-indication de la co-administration du citalopram et de l'escitalopram avec d'autres médicaments connus pour induire des allongements de l'intervalle QT ;
- précautions d'emploi chez les sujets avec des facteurs de risque préexistants d'allongement de l'intervalle QT, incluant une bradycardie, un infarctus du myocarde récent, une décompensation d'insuffisance cardiaque.

Recommandations de surveillance :

- sujets avec pathologie cardiaque : envisager un ECG avant traitement ;
- corriger les anomalies électrolytiques (hypomagnésémie et hypokaliémie) avant traitement. Surveiller la magnésémie, particulièrement chez les sujets âgés qui peuvent être traités par diurétiques ou inhibiteurs de la pompe à protons ;
- si des symptômes cardiovasculaires tels que palpitations, vertiges, syncope ou convulsions se développent pendant le traitement, une évaluation cardiaque incluant la réalisation d'un ECG doit être entreprise pour exclure une possible arythmie cardiaque maligne ;
- si l'intervalle QTc est supérieur à 500 msec, le traitement doit être arrêté progressivement ;
- si l'intervalle QTc est compris entre 480 et 500 msec, la balance bénéfice-risque de la poursuite de traitement doit être attentivement envisagée.

La *Food and Drug Administration* (FDA) (21) a constaté des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe sous citalopram. Deux études randomisées, en double aveugle, *versus* placebo, en cross-over, ont montré les résultats présentés dans le tableau suivant :

Tableau 1. Extrait des résultats d'après une information sur les changements des conditions d'utilisation du citalopram d'après la *Food and Drug Administration*, 2012 (21)

Étude citalopram (119 sujets)		Étude escitalopram (113 sujets)	
Dose	Allongement du QTc (IC90 %) (msec)	Dose	Allongement du QTc (IC90 %) (msec)
20 mg	8,5 (6,2 – 10,8)	10 mg	4,5 (2,5 – 6,4)
60mg	18,5 (16,0 – 21,0)	30 mg	10,7 (8,7 – 12,7)
Moxifloxacine 400mg	13,4 (10,9 – 15,9)	Moxifloxacine 400mg	9,0 (7,3 – 10,8)

En 2012, la FDA (21) a fait une information sur les changements des conditions d'utilisation du citalopram consécutives au risque potentiel d'anomalie du rythme cardiaque à doses élevées.

Chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT, le citalopram doit être évité. Si le citalopram est utilisé chez ces sujets, un ECG et / ou la surveillance des électrolytes doivent être réalisés.

Les sujets avec un syndrome congénital du QT long sont particulièrement à risque de torsades de pointe, de tachycardie ventriculaire et de mort subie quand des médicaments qui prolongent l'intervalle QT sont administrés. Néanmoins, de « contre-indiquée » la recommandation d'utilisation du citalopram chez les sujets avec un syndrome congénital du QT long est modifiée pour « non recommandée », car il est reconnu qu'il peut y avoir des sujets porteurs de ce syndrome qui peuvent tirer profit de faible dose de citalopram et pour lesquels il existe peu d'alternatives viables.

La dose maximale recommandée de citalopram est de 20 mg par jour pour les sujets âgés de plus de 60 ans.

Le citalopram doit être arrêté chez les sujets qui ont un intervalle QTc supérieur à 500 msec.

Une revue systématique avec une méta-analyse de Shin *et al.* (22) a pour objectif en 2014 d'étudier l'association entre l'utilisation des ISRS et le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Méthode de la revue : La recherche documentaire a utilisé les bases Medline, Embase et Cochrane (période de recherche : années antérieures à 2013).

Cette revue inclut des études (études cas-témoin ou études de cohorte) qui ont recherché l'association entre l'utilisation des ISRS et le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, hémorragique ou de tous types, en rapportant les résultats avec un risque relatif ajusté ou un odds ratio ajusté et un intervalle de confiance à 95 %.

La sélection des études est faite indépendamment par deux auteurs. Les données sur le nombre d'auteurs ayant fait l'extraction ne sont pas clairement précisées dans l'article.

Dans l'analyse principale, les auteurs ont étudié l'association entre l'utilisation des ISRS et le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique. Les auteurs ont réalisé une analyse complémentaire restreinte aux seules études dans lesquelles le facteur de confusion potentiel représenté par la dépression est contrôlé (la dépression elle-même pouvant être un facteur de risque d'AVC).

Plusieurs analyses par sous-groupes sont réalisées selon :

- la spécification de la fenêtre d'exposition aux ISRS par rapport à la survenue de l'AVC ;
- le type d'étude ;
- la localisation de l'étude ;
- l'ajustement aux médicaments augmentant le risque de saignement (aucun / aspirine / aspirine + anticoagulant) ;
- le nombre de facteurs de risque d'hypertension, de diabète, d'hyperlipidémie, d'obésité, de tabac et de consommation d'alcool ;

- la qualité méthodologique de l’étude (faible ou élevée) ;
- l’âge (population générale ou âgée de plus de 50 à 65 ans) ;
- le sexe ;
- la méthode d’évaluation de l’AVC (base de données ou self report) ;
- le sous-type d’AVC hémorragique (hémorragie intracérébrale ou sous-arachnoïdienne).

Résultats

Cette revue systématique inclut 13 études :

- 9 études cas-témoin (nombre de sujets par étude : 44 765 (ayant plus de 20 ans) / 89 511 / 7 601 / 319 (de 18 à 79 ans) / 1 988 / 3 335 / 11 037 / 7 666 / 492 272 (ayant plus de 65 ans)) ;
- 4 études de cohorte (nombre de sujets par étude : 60 746 (ayant plus de 65 ans) / 28 145 (ayant plus de 65 ans) / 80 574 (de 54 à 79 ans et de sexe féminin) / 136 293 (de 50 à 79 ans et de sexe féminin)).

6 études ont essayé de contrôler le facteur de confusion potentiel dû à la dépression :

- en ajustant selon la sévérité de la dépression ;
- et/ou en sélectionnant exclusivement des sujets avec une dépression (dépression comme indication de traitement).

Le tableau des résultats de l’analyse principale et complémentaire est représenté ci-dessous :

Tableau 2. Extrait des résultats de l’analyse principale et complémentaire d’après la méta-analyse de Shin *et al.*, 2014 (22)

	Analyse principale : aOR (IC95 %) (sans contrôle du facteur de confusion dû à la dépression)	Analyse complémentaire : aOR (IC95 %) (avec contrôle du facteur de confusion dû à la dépression)
Utilisation des ISRS et risque d’AVC ischémique	1,48 (1,08 – 2,02)	1,39 (1,14 – 1,71)
Utilisation des ISRS et risque d’AVC hémorragique	1,32 (1,02 – 1,71)	1,43 (0,98 – 2,08)
Utilisation des ISRS et risque d’AVC de tous types	1,40 (1,09 – 1,80)	1,22 (1,13 – 1,31)

Dans l’analyse par sous-groupe selon l’âge des sujets, le risque d’AVC ischémique, hémorragique et de tous types est plus élevé dans le sous-groupe des sujets âgés utilisateurs d’ISRS (aOR: 1,58, 1,72, et 1,58, respectivement) que dans le sous-groupe d’âge de la population générale (aOR: 1,24, 1,15, et 1,13, respectivement).

Une association positive entre l’utilisation des ISRS et le risque d’AVC ischémique ou de tous types n’est significative que dans le sous-groupe des sujets âgés (aOR : 1,58 ; IC95 % : 1,06 à 2,36).

Conclusion de la revue

Cette revue de faible niveau de preuve montre que l’utilisation des ISRS est associée avec un risque augmenté d’AVC ischémique et hémorragique. Une association positive entre l’utilisation des ISRS et le risque d’AVC ischémique ou de tous types n’est significative que dans le sous-groupe des sujets âgés (aOR : 1,58 ; IC95 % : 1,06 à 2,36). Cette revue inclut des études de faible niveau de preuve ce qui constitue un biais potentiel.

Un article de 2015 de la Revue Prescrire (23) a listé les effets indésirables et les interactions médicamenteuses avec le citalopram et l’escitalopram.

Leur profil d’effets indésirables comporte des effets communs à tous les ISRS : troubles digestifs ; troubles neuropsychiques ; troubles végétatifs, rares aux doses usuelles ; troubles

sexuels ; troubles extrapyramidaux ; syndromes sérotoninergiques ; saignements et hémorragies cérébrales ; augmentation de la pression intraoculaire ; hyponatrémies ; syndromes de sevrage à l'arrêt du traitement.

Les particularités du citalopram et de l'escitalopram concernent le risque accru et dose-dépendant d'allongement de l'intervalle T et de torsades de pointes.

L'utilisation de citalopram est liée à un taux de morts par surdose plus élevé qu'avec les autres ISRS, peut-être expliqué par une fréquence accrue de troubles cardiaques et de convulsions.

Les médicaments inhibant l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450 augmentent les concentrations plasmatiques d'escitalopram et de citalopram et leurs effets dose-dépendants.

La rédaction de la Revue Prescrire conclut qu'en raison du surcroit d'effets indésirables cardiaques par rapport aux autres ISRS, sans contrepartie en termes d'efficacité, l'escitalopram et le citalopram sont à écarter des soins.

Une méta-analyse de Beach *et al.* (24) a pour objectif en 2013 d'évaluer l'association entre l'utilisation des ISRS et l'allongement de l'intervalle QTc via une méta-analyse d'études prospectives.

Méthode de la méta-analyse

La stratégie de recherche documentaire a consisté au recours à la base PubMed/Medline (période de recherche : de 1975 à 2012), au contact avec des experts et à la recherche sur les sites d'âgences sanitaires nationales telles que la FDA.

Les auteurs sélectionnent des études ouvertes et des études randomisées contrôlées prospectives rapportant les données sur l'intervalle QTc avant et après administration des ISRS : citalopram, escitalopram, fluoxétine, sertraline, paroxétine et fluvoxamine.

Les auteurs ont exclu les études rétrospectives, celles ne précisant pas l'ISRS utilisé, celles ne fournissant pas de données sur le QTc ou qui étaient publiées dans une langue autre que l'anglais, l'allemand ou l'espagnol.

La sélection des études est faite indépendamment par deux auteurs ; l'extraction par trois auteurs indépendamment.

L'impact des ISRS et du contrôle (antidépresseur tricyclique ou placebo) sur le QTc est déterminé pour les analyses principales et les sous-analyses.

L'hétérogénéité est évaluée par le test statistique Q de Cochrane.

3 méta-analyses sont conduites :

- comparaison avant et après traitement de l'effet sur le QTc pour les essais contrôlés ISRS *versus* placebo ;
- comparaison avant et après traitement de l'effet sur le QTc pour les essais contrôlés ISRS *versus* antidépresseurs tricycliques ;
- examen de l'effet de chaque ISRS sur le QTc dans les essais contrôlés *versus* placebo.

Résultats : 6 études sont incluses dans cette revue, réparties en 25 sous-groupes, pour un total de 4 292 sujets [20-1 466].

21 sous-groupes étaient en double-aveugle, 3 en ouvert, et 1 avait un lecteur d'ECG en aveugle. 14 sous-groupes étaient des essais contrôlés *versus* placebo et 11 *versus* antidépresseurs tricycliques. 7 sous-groupes étaient en modèle *cross-over* (tous *versus* placebo) et 18 en modèle parallèle (7 *versus* placebo et 11 *versus* antidépresseurs tricycliques).

La durée des études est en moyenne de 41 jours [7-175].

L'âge moyen des sujets +/- DS est de 42,5 ans +/- 13,0 ans. La dose moyenne ajustée +/- DS d'ISRS est de 58,6 % +/- 31,3 % de la dose maximale approuvée par la FDA, et la dose moyenne

ajustée +/- DS d'antidépresseur tricyclique est de 80,6 % +/- 26,1 % de la dose maximale approuvée par la FDA.

La répartition des études est de 5 études pour la paroxétine, 4 études pour la fluoxétine, 3 études pour le citalopram, 2 études pour la sertraline, 1 étude pour la fluvoxamine et 1 étude pour l'escitalopram.

L'analyse 1 : effet sur l'intervalle QTc dans les essais ISRS *versus* placebo (14 sous-groupes ; 2 599 sujets) :

- comparés au placebo, les ISRS sont associés avec une augmentation significativement plus importante de l'intervalle QTc de 6,10 msec (IC95 % : 3,47-8,73 ; p<0,001).

L'analyse 2 : effet sur l'intervalle QTc dans les essais ISRS *versus* antidépresseurs tricycliques (11 sous-groupes ; 1 399 sujets) :

- comparés aux antidépresseurs tricycliques, les ISRS sont associés avec une réduction significative de l'intervalle QTc de 7,05 msec (IC95 % : 3,84 – 10,27 ; p<0,001).

L'analyse 3 : effet sur l'intervalle QTc de chaque ISRS :

- le citalopram (10,58 msec ; IC95 % : 3,93 – 17,23 ; p=0,0018), l'escitalopram (7,27 m sec ; IC95 % : 3,78 – 10,83 ; p=0,0001), et la sertraline (3,00 msec ; IC95 % : 2,95 – 3,05 ; p<0,0001) ont allongé de façon statistiquement significative l'intervalle QTc par rapport au placebo ;
- la paroxétine et la fluoxétine n'ont pas été associées avec un allongement significatif de l'intervalle QTc ;
- la fluvoxamine, étudiée seulement dans un seul essai contrôlé *versus* placebo, est associée avec une diminution de l'intervalle QTc (-5,00 msec ; IC95 % : -6,05 à -3,95 ; p<0,0001).

Conclusion : Cette méta-analyse met en évidence que les ISRS en tant que classe sont associés à un allongement du QTc d'approximativement 6 msec comparés au placebo. D'un point de vue individuel, le citalopram est l'ISRS qui apparait prolonger le plus le QTc.

Cette méta-analyse n'inclut toutefois qu'un nombre modéré d'études. Certaines données n'étaient disponibles que sous forme groupée. Pour la fluvoxamine et l'escitalopram, une seule étude est incluse, ce qui ne permet pas de conclure sur l'impact de ces ISRS sur le QTc.

Une revue de la littérature de Funk et Bostwick (25) a pour objectif en 2013 d'étudier le potentiel d'allongement du QT par les ISRS autres que le citalopram.

Méthode de l'étude : une recherche de littérature de langue anglaise est conduite dans la base PubMed (période de recherche : années antérieures à 2013) avec les termes : escitalopram / fluoxétine / fluvoxamine / paroxétine / sertraline associés pour chacun d'eux avec les termes QTc, allongement du QT et torsades de pointes.

Les rapports de cas et les études sont sélectionnés quand les valeurs du QT étaient renseignées. Les doses d'ISRS utilisées sont prises en considération. Une demande d'information sur l'allongement du QT est faite auprès des firmes concernées. Les données de la base ArizonaCERT, qui regroupe les données des médicaments allongeant le QT, sont incluses également.

Résultats pour :

Escitalopram

Il existe plusieurs études qui ont étudié l'association entre utilisation de l'escitalopram et allongement du QTc : une revue rétrospective de 2013 ayant porté sur plus de 38 000 sujets, l'étude DECARD (essai prospectif examinant les effets cardiovasculaires de l'escitalopram chez des sujets non dépressifs après un syndrome coronarien aigu), une étude de pharmacocinétique référencée dans l'alerte de la FDA de 2011.

Il apparait qu'un allongement du QTc cliniquement significatif est rare mais peut survenir sous escitalopram, et que l'escitalopram peut être plus susceptible de causer un allongement significatif du QTc que la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine ou la sertraline.

Fluoxétine

Les études examinant l'allongement du QTc ont inclus un essai randomisé contrôlé *versus* placebo chez des sujets ayant eu un infarctus du myocarde (IDM), plusieurs études chez des sujets dépressifs, et de nombreux essais de pharmacocinétique de petite taille chez des sujets sains. Aucun allongement du QTc n'est observé dans l'étude en post IDM chez les sujets traités par fluoxétine.

Les études existantes n'ont pas montré d'allongement statistiquement significatif du QTc, mais des rapports de cas ont démontré un risque rare d'allongement du QTc causé par la fluoxétine.

Fluvoxamine

Les effets cardiovasculaires de la fluvoxamine sont étudiés dans 2 études de régression linéaire et dans des études *versus* antidépresseurs tricycliques. Les études de régression n'ont pas mis en évidence d'association entre l'utilisation de la fluvoxamine et l'allongement du QTc.

La base de données ArizonaCERT n'inclut pas la fluvoxamine dans les médicaments allongeant le QTc. Malgré le risque négligeable constaté dans les études et les bases de données, un cas d'allongement du QTc est rapporté sous fluvoxamine en monothérapie chez une adolescente de 13 ans.

Paroxétine

Les études dans lesquelles l'intervalle QT est examiné incluent une analyse de régression linéaire réalisée chez des sujets dépressifs ou souffrant de trouble panique, et des études d'interactions médicamenteuses qui peuvent augmenter le risque d'allongement du QTc. Les seuls cas d'allongement du QTc sous paroxétine sont observés lors de l'association avec d'autres médicaments allongeant le QTc.

Aucun rapport de cas de la paroxétine en monothérapie ou avec d'autres médicaments allongeant le QTc n'est trouvé dans la recherche systématique. La base ArizonaCERT classe la paroxétine comme à risque d'allongement du QTc dans certaines situations. La paroxétine n'entraine pas d'allongement cliniquement significatif du QTc en dehors d'une interaction médicamenteuse.

Sertraline

Les effets cardiovasculaires de la sertraline sont étudiés dans des études *versus* amitriptyline ou *versus* placebo, sans montrer d'allongement du QTc. Une autre étude a étudié les effets de la sertraline chez des sujets avec un IDM en phase aiguë ou un angor instable. Après 16 semaines de traitement, aucune différence statistiquement significative n'est observée. Une analyse en régression linéaire a conclu que la sertraline n'est pas un facteur de risque d'allongement du QTc. Des études ont montré que la sertraline entraine un allongement potentiellement cliniquement significatif uniquement en cas de prise concomitante avec un médicament allongeant le QTc. Plusieurs rapports de cas d'interactions médicamenteuses ont abouti à la même conclusion.

<u>Conclusion de la revue de la littérature</u>

Cette revue de littérature a montré que la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline apparaissent présenter un plus faible risque d'allongement du QTc que l'escitalopram. La paroxétine est l'ISRS qui présente le risque le plus faible d'allongement du QTc d'après les auteurs. Quand le citalopram n'est pas indiqué à cause du risque de torsades de pointes, l'escitalopram ne semble pas être la meilleure alternative.

Une étude rétrospective de Weeke *et al.* (26) a pour objectif d'examiner la relation entre un traitement antidépresseur et le risque d'arrêt cardiaque extrahospitalier au sein d'une cohorte nationale danoise.

L'étude réalisée est une étude cas-temps-témoin : elle compare chez les sujets ayant eu un arrêt cardiaque, l'exposition à des antidépresseurs dans les 30 jours avant cet arrêt cardiaque avec celle des mêmes sujets lors de 2 périodes contrôles plus anciennes (90 à 60 jours et 120 à 90 jours avant la survenue de l'arrêt cardiaque).

19 110 sujets ayant eu un arrêt cardiaque extrahospitalier entre 2001 et 2007 sont identifiés selon 2 registres danois. L'âge médian est de 70,5 ans [59,2-79,7]. 2 913 (15,2 %) sujets sontsous antidépresseur au moment de l'arrêt cardiaque selon la répartition suivante :

- 1 696 (58,2 %) sous ISRS (citalopram, paroxétine, sertraline, escitalopram) ;
- 286 (9,8 %) sous antidépresseur tricyclique (imipramine, amitriptyline, nortriptyline) ;
- 553 (19,0 %) sous venlafaxine, miansérine ou mirtazapine ;
- 378 (13,0 %) sous 2 classes d'antidépresseurs associées.

La répartition des traitements est :

- escitalopram : 213 fois ;
- citalopram : 1481 fois ;
- sertraline : 243 fois ;
- paroxétine : 131 fois ;
- imipramine : 52 fois ;
- amitriptyline : 236 fois ;
- nortriptyline : 128 fois ;
- venlafaxine : 177 fois ;
- miansérine : 208 fois ;
- mirtazapine : 515 fois.

L'analyse statistique par groupes d'antidépresseurs montre les résultats suivants :

- un traitement antidépresseur (quel qu'il soit) est associé avec un risque d'arrêt cardiaque extrahospitalier (OR : 1,23 ; IC95 % : 1,06 à 1,43) ;
- un traitement antidépresseur par ISRS est associé avec un risque d'arrêt cardiaque extrahospitalier (OR : 1,21 ; IC95 % : 1,00 à 1,49) (limite de significativité) ;
- un traitement antidépresseur par antidépresseur tricyclique est associé avec un risque d'arrêt cardiaque extrahospitalier (OR : 1,06 ; IC95 % : 1,14 à 2,50) ;
- un traitement antidépresseur du groupe venlafaxine, miansérine ou mirtazapine n'est pas associé avec un risque d'arrêt cardiaque extrahospitalier (OR : 1,06 ; IC95 % : 0,81 à 1,39).

L'analyse statistique par antidépresseur considéré individuellement montre les résultats suivants :

- une association statistiquement significative entre arrêt cardiaque extrahospitalier et utilisation d'antidépresseur pour :
  - le citalopram (OR : 1,29 ; IC95 % : 1,02 à 1,63),
  - la nortriptyline (OR : 5,14 ; IC95 % : 2,17 à 12,2) ;
- une association non statistiquement significative entre arrêt cardiaque extrahospitalier et utilisation d'antidépresseur pour l'escitalopram, la sertraline, la paroxétine, l'imipramine, l'amitriptyline, la venlafaxine, la miansérine et la mirtazapine.

Conclusion de l'étude rétrospective

Une thérapie par un antidépresseur de la classe des ISRS ou celle des antidépresseurs tricycliques est associée de façon significative avec un risque d'arrêt cardiaque extrahospitalier. Au niveau de chaque antidépresseur considéré individuellement, cette association est

significative avec le citalopram et la nortriptyline, pas avec les autres antidépresseurs comparés. Une différence importante d'effectif est relevée par les auteurs entre le citalopram d'une part et chacun des autres ISRS d'autre part. Cette différence ne permet pas de conclure à une absence de risque cardiaque des ISRS autres que le citalopram.

Une étude rétrospective de Castro *et al.* (27) a pour objectif de quantifier l'impact du citalopram et des autres ISRS sur l'intervalle QTc.

Méthode de l'étude : une étude utilise les enregistrements électrocardiographiques (ECG) d'une base de données médicales pour explorer la relation entre les doses d'antidépresseurs et l'intervalle QTc.

Les antidépresseurs inclus dans cette analyse étaient : citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, amitriptyline, bupropion, duloxétine, mirtazapine, nortriptyline, et venlafaxine. La méthadone est également incluse car c'est un opioïde connu pour allonger l'intervalle QT.

L'étude inclut 38 397 sujets adultes américains ayant un ECG entre le 14e et le 90e jour après la prescription d'un antidépresseur ou de méthadone entre février 1990 et août 2011.

Le critère principal est la relation entre la dose d'antidépresseur et l'intervalle QTc en régression linéaire, ajusté selon les facteurs de confusion potentiels cliniques et démographiques. Pour un sous-groupe de sujets, les modifications dans le QTc après une escalade de dose sont examinées.

Résultats : une association entre la dose d'antidépresseur et l'allongement du QTc est identifiée pour le citalopram (facteur beta ajusté 0,10 (SE 0,04), P<0,01), l'escitalopram (facteur beta ajusté 0,58 (0,15), P<0,001), et l'amitriptyline (facteur beta ajusté 0,11 (0,03), P<0,001), mais pas pour les autres antidépresseurs étudiés.

Des allongements du QTc statistiquement significatifs sont observés :

- chez 59 sujets dont les doses de citalopram ont augmenté de 10 à 20 mg de citalopram : l'allongement moyen du QTc est de 7,8 (S E 3,6) msec, P ajusté <0,05 ;
- chez 107 sujets dont les doses de citalopram ont augmenté de 20 à 40 mg : l'allongement moyen du QTc est de 10,3 (SE 4,0) msec, P ajusté <0,01.

Conclusion : Cette étude rétrospective confirme un allongement de l'intervalle QT avec le citalopram, avec un effet dose.

Conclusion d'après les recommandations et les données de tolérance

Selon la majorité des recommandations les ISRS doivent être prescrits en première intention quand un traitement antidépresseur est nécessaire.

Grâce à leur meilleure tolérance comparée à celle des antidépresseurs tricycliques et des IMAO, et à leur relative sécurité d'emploi globale (moins de conséquences en cas de surdosage). Tous les ISRS, à l'exclusion de la fluvoxamine, peuvent être utilisés en première intention dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés de l'adulte (s*elon une seule recommandation*).

Les effets indésirables spécifiques des différents ISRS doivent intervenir dans le choix d'un de ces ISRS chez les patients potentiellement sensibles à ces effets.

Remarque importante

Il est recommandé de se référer au site de l'ANSM et aux RCPs des médicaments pour les effets secondaires, les contre-indications, les mises en garde des antidépresseurs.

Doivent être pris en compte pour les effets secondaires notamment selon les recommandations :

- les possibilités d'interactions médicamenteuses (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) ;

- les possibilités de syndrome de sevrage, particulièrement pour les ISRS à demi-vies les plus courtes.

Concernant les effets secondaires pour la classe des ISRS

Les recommandations indiquent que les effets indésirables les plus fréquents des ISRS sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypersudation, les céphalées, l'agitation, l'insomnie, la somnolence, les vertiges, les tremblements, l'asthénie et les dysfonctionnements sexuels.

Les ISRS sont associés à des risques de syndromes sérotoninergiques.

Dans des conditions de surdosage, des troubles cardiaques à type de tachycardie ou de troubles du rythme ou de la repolarisation peuvent être observés avec les ISRS.

Les ISRS inhibent de façon variable qualitativement et quantitativement les isoenzymes du cytochrome P450 (notamment 1A2, 2D6 et 3A4).

Certains d'entre eux (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) sont associés à un risque accru d'interactions médicamenteuses par rapport aux autres ISRS.

L'escitalopram et la sertraline doivent être considérés comme ayant le moins de risque d'interaction médicamenteuse Le citalopram et l'escitalopram ont un potentiel quasi-nul d'inhibition du cytochrome P450.

Les ISRS sont associés à un risque accru de saignement en particulier chez les sujets âgés et les personnes prenant des médicaments qui lèsent la muqueuse gastro-intestinale ou interfèrent avec la coagulation.

La fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline entrainent le plus de dysfonction sexuelle.

Concernant les effets secondaires par antidépresseur

Le citalopram est associé à une plus grande toxicité cardiaque comparé aux autres ISRS en cas de surdosage

La fluoxétine est associée :

- à des risques d'effets cardiaques, de convulsions, de gain de poids; plus d'agitation et d'éruptions cutanées; à un risque élevé de nausées et moins de dysfonction sexuelle ;
- comporte un taux élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements et diarrhées.

La paroxétine est associée à un risque accru de symptômes de sevrage, à une incidence plus élevée de prise de poids, à davantage de risque de sédation de dysfonction sexuelle de sudation.

La sertraline est associée à un risque plus élevé de diarrhées.

► Les revues systématiques *Cochrane*

Ont été sélectionnées pour répondre à la question : 6 revues systématiques *Cochrane*

- d'Omori *et al.* en 2010 (40) ;
- de Cipriani *et al.* en 2009 (41) ;
- de Magni *et al.* en 2013 (42) ;
- de Cipriani *et al.* en 2010 (43) ;
- de Cipriani *et al.* en 2012 (44) ;
- de Purgato *et al.* en 2014 (45).

Ne sont pas retenues pour répondre à la question :

- Une revue systématique *Cochrane* : Arroll *et al.* en 2007 (46) en raison du faible nombre d'essais inclus pour les ISRS ;

- les revues de littérature, méta-analyses non *Cochrane* et autres :
  - une méta-analyse de Cipriani *et al.* en 2007 (47) trop ancienne,
  - deux revues systématiques de Spijker et Nolen en 2010 (48) et de Brignone *et al.* en 2015 (49) : car elles traitent de la stratégie en cas d'échec de traitement,
  - une revue systématique de Cipriani *et al.* en 2011 (50),
  - une revue systématique de Cipriani *et al.* en 2009 (51) pour les raisons suivantes : plusieurs auteurs liés aux firmes pharmaceutiques, recherche uniquement dans la base *Cochrane*, et biais lié à l'inclusion de nombreuses études sponsorisées par les firmes pharmaceutiques ;
  - une revue systématique de Machado et Einarson en 2010 (52) car elle est traitée dans la partie IRSNA ;
  - une revue de la littérature non systématique de Baghai *et al.* en 2011 (53) ;
  - une revue de la littérature non systématique de Kennedy *et al.* en 2009 (54) : financée par une firme pharmaceutique.

Une revue systématique *Cochrane* de Omori *et al.* en 2010 (40) a pour objectif de comparer l'efficacité, la tolérance et le profil d'effets indésirables de la fluvoxamine par rapport à d'autres antidépresseurs dans la dépression caractérisée sur 54 études (5 122 sujets) :

Méthode de la revue : cette revue systématique inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- fluvoxamine *versus* antidépresseurs tricycliques imipramine (6 essais ; 375 sujets), clomipramine (2 essais ; 129 sujets), amitriptyline (4 essais ; 185 sujets), nortriptyline (1 essai ; 74 sujets), dothiépine (2 essais ; 125 sujets) et désipramine (1 essai ; 47 sujets) ;
- fluvoxamine *versus* antidépresseurs hétérocycliques : miansérine (2 essais ; 125 sujets) ;
- fluvoxamine *versus* autres ISRS : fluoxétine (2 essais ; 284 sujets), citalopram (1 essai ; 217 sujets), paroxétine (3 essais ; 281 sujets) et sertraline (2 essais ; 185 sujets) ;
- fluvoxamine *versus* IRSNA venlafaxine (2 essais ; 111 sujets) et milnacipran (1 essai ; 113 sujets) ;
- fluvoxamine *versus* mirtazapine (1 essai ; 412 sujets).

Les patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse à la phase aiguë de traitement (entre 6 et 12 semaines) mesurée par le nombre de sujets qui présentent :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- la réponse au traitement en phase précoce (entre 1 et 4 semaines) et en phase de suivi (entre 4 et 6 mois) ;
- le nombre de sujets en rémission aux différentes phases de traitement ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression en fin d'essai ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;
- l'acceptabilité et la tolérance évaluées par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour inefficacité ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du nombre de sujets ayant eu au moins un effet indésirable.

La sélection des études est faite par deux auteurs, et l'extraction également.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases *Cochrane* (mise à jour d'août 2008) ; interrogation des bases de données américaine,

européenne, japonaise et australienne des essais contrôlés ; (période de recherche : années antérieures à 2008) ; interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : des sources potentielles d'hétérogénéité sont étudiées par les auteurs pour une valeur de I2 supérieure ou égale à 50.

Le nombre moyen de patients par étude est de 93 [23-481] (38 études ont inclus moins de 100 sujets), la durée moyenne de traitement est de 5,5 semaines [2-10].

Cette revue systématique ne montre pour toutes les comparaisons effectuées entre les différents antidépresseurs, qu'une seule différence statistiquement significative sur le critère principal d'efficacité en faveur de la venlafaxine par rapport à la fluvoxamine en phase aiguë de traitement (entre 6 et 12 semaines) (OR : 0,40 ; IC95 % : 0,18 à 0,92 ; p=0,03 ; 1 essai / 2 comparaisons ; 111 sujets).

Pour les critères secondaires de rémission et d'arrêts d'essai pour toutes causes, cette revue ne met pas en évidence de différence statistiquement significative.

Pour le critère secondaire des effets indésirables, cette revue met en évidence une plus grande incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux (nausée / vomissement) sous fluvoxamine comparativement aux traitements suivants :

- imipramine (OR : 2,23 ; IC95 % : 1,59 à 3,14 ; p<0,001 ; 9 essais ; 1 055 sujets) ;
- clomipramine (OR : 2,13 ; IC95 % : 1,06 à 4,27 ; p=0,03 ; 3 essais ; 216 sujets) ;
- amitriptyline (OR : 2,86 ; IC95 % : 1,31 à 6,23 ; p=0,008 ; 4 essais ; 387 sujets) ;
- miansérine (OR : 9,62 ; IC95 % : 1,96 à 47,30 ; p=0,009 ; 4 essais ; 207 sujets) ;
- milnacipran (OR : 1,95 ; IC95 % : 1,09 à 3,50 ; p=0,02 ; 2 essais (3 comparaisons) ; 240 sujets)
- mirtazapine (OR : 3,43 ; IC95 % : 1,90 à 6,19 ; p<0,001 ; 1 essai ; 412 sujets) ;
- moclobémide (OR : 2,01 ; IC95 % : 1,03 à 3,92 ; p=0,04 ; 2 essais ; 170 sujets).

Les auteurs notent que les études utilisées pour la revue sont pour certaines d'entre elles sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant la fluvoxamine, en particulier dans les essais *versus* antidépresseurs tricycliques, ce qui constitue un biais.

Il y a un recueil variable des effets indésirables entre les différentes études liés à la faible utilisation d'instruments standardisés de recueil d'effets indésirables.

Dans les études utilisées pour cette revue, les durées de traitement antidépresseur ont été courtes : en moyenne de 5,5 semaines (variation : 2 – 10 semaines).

Conclusion : Cette revue systématique compare la fluvoxamine aux antidépresseurs suivants : imipramine, clomipramine, amitriptyline, nortriptyline, dothiépine, doxépine, désipramine, miansérine, fluoxétine, citalopram, paroxétine, sertraline, mirtazapine, venlafaxine et milnacipran.

Elle présente plusieurs biais et limites : études utilisées pour la revue parfois sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant la fluvoxamine et absence de comparaison avec des molécules récemment commercialisées (escitalopram, duloxétine, agomélatine).

Elle ne montre qu'une différence significative sur le critère principal de réponse en phase aiguë de traitement en faveur de la venlafaxine *versus* la fluvoxamine, mais sur un nombre réduit de sujets, ce qui ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés.

Cette revue a observé une fréquence significativement supérieure d'événements indésirables gastro-intestinaux (nausée / vomissement) sous fluvoxamine par rapport à imipramine, clomipramine, amitriptyline, moclobémide, milnacipran, mirtazapine et miansérine. Il est à noter que le recueil variable d'événements indésirables constitue un biais dans l'analyse de ces résultats et que les durées de traitement antidépresseur courtes (moins de 6 semaines en

moyenne dans cette revue) mettent en exergue les effets indésirables de début de traitement parfois transitoires

Une revue systématique *Cochrane* de Cipriani *et al.* en 2009 (41) a pour objectif de comparer en 2009 l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance de l'escitalopram par rapport à d'autres antidépresseurs dans la phase aiguë de traitement de la dépression caractérisée.

Méthode de la revue : cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- escitalopram versus citalopram (6 essais ; 1 823 sujets) ;
- escitalopram versus fluoxétine (3 essais ; 783 sujets) ;
- escitalopram versus paroxétine (2 essais ; 784 sujets) ;
- escitalopram versus sertraline (2 essais ; 489 sujets) ;
- escitalopram versus duloxétine (3 essais ; 1120 sujets) ;
- escitalopram versus venlafaxine (2 essais ; 495 sujets).

Les patients: hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement entre 6 et 12 semaines) mesurée par le nombre de sujets qui présentent :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- la réponse au traitement évaluée entre 1 et 4 semaines ;
- la réponse au traitement évaluée; entre 4 et 6 mois ;
- le nombre de sujets en rémission aux différentes phases de traitement ;
- les modifications des scores des échelles de dépression au cours du temps ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;
- l'acceptabilité et la tolérance du traitement évaluées par la mesure :
  - du taux total de sorties d'essai,
  - du taux de sorties d'essai pour inefficacité,
  - du taux de sortie d'essai pour effets indésirables,
  - du taux d'effets indésirables.

La sélection des études est faite par un auteur et contrôlée par deux auteurs ; l'extraction des données est faite par un seul auteur.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases Cochrane et Medline (juillet 2008) ; interrogation des bases de données des essais des agences sanitaires américaine, européenne, japonaise et australienne ; interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : une valeur de I2 supérieure ou égale à 50 est considérée comme un indicateur d'hétérogénéité.

<u>Résultats</u> : dans les essais escitalopram *versus* les autres ISRS :

- le nombre moyen de patients par étude est de 280,8 [30-459] ;
- la durée moyenne de suivi est de 6 semaines pour 1 étude, 8 semaines pour 11 études et 24 semaines pour 2 études.

Dans les essais escitalopram *versus* autres antidépresseurs :

- le nombre moyen de patients est de 307,1 [202-547] ;
- la durée moyenne de suivi est de 8 semaines pour 7 études et 24 semaines pour 1 étude.

Cette revue systématique ne montre, pour toutes les comparaisons effectuées entre les différents antidépresseurs, qu'une seule différence significative sur le critère principal d'efficacité en faveur de l'escitalopram *versus* le citalopram dans la réponse au traitement en phase aiguë (entre 6 et 12 semaines) (OR : 0,67 ; IC95 % : 0,50 à 0,89 ; p=0,006 ; 6 essais ; 1 823 sujets).

Pour les critères secondaires : aucune différence n'est mise en évidence entre l'escitalopram et les autres antidépresseurs y compris le citalopram dans la réponse précoce au traitement (entre 1 et 4 semaines), ni pour la réponse au traitement en phase de suivi (entre 4 et 6 mois).

Pour le critère secondaire de rémission, la seule différence statistiquement significative est en faveur de l'escitalopram *versus* le citalopram en phase aiguë de traitement (OR : 0,57 ; IC95 % : 0,36 à 0,90 ; p=0,02 ; 6 essais ; 1 823 sujets).

Une seule différence statistiquement significative d'acceptabilité est observée en faveur de l'escitalopram *versus* la duloxétine sur le nombre d'arrêts toutes causes confondues (OR : 0,62 ; IC95 % : 0,38 à 0,99, p=0,05 ; 3 essais ; 1 120 sujets).

Cette revue ne met pas en évidence de différence statistiquement significative sur le taux d'effets indésirables entre les groupes comparés.

Les auteurs ont noté que toutes les études utilisées pour la revue ont été sponsorisées par des firmes pharmaceutiques ce qui constitue un biais. Le risque de surestimer l'effet de l'escitalopram dans cette revue est à prendre en compte.

L'extraction des données par un seul auteur constitue un biais

Conclusion : cette revue systématique compare l'escitalopram aux antidépresseurs suivants : citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, duloxétine et venlafaxine.

Elle présente plusieurs biais et limites : extraction des données par un seul auteur, sponsorisation des études par la firme commercialisant l'escitalopram, absence de comparaison avec l'ensemble des antidépresseurs commercialisés.

Sur le critère principal d'efficacité, une seule différence significative entre les antidépresseurs est mise en évidence dans cette revue : la réponse au traitement entre 6 et 12 semaines est meilleure sous escitalopram que sous citalopram.

Concernant les critères secondaires, il est montré un meilleur taux de rémission sous escitalopram que sous citalopram entre 6 et 12 semaines, et un moindre nombre d'arrêts toutes causes confondues sous escitalopram que sous duloxétine. Cette revue ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés du fait des biais et limites constatés.

Une revue systématique *Cochrane* de Magni *et al.* en 2013 (42) a pour objectif de comparer l'efficacité et l'acceptabilité de la fluoxétine par rapport à d'autres antidépresseurs dans le traitement de la dépression caractérisée sur 171 études (24 868 sujets) :

<u>Méthode de la revue</u> : cette revue compare pour le critère principal :

- fluoxétine versus antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (11 essais ; 777 sujets), clomipramine (1 essai ; 94 sujets), désipramine (2 essais ; 84 sujets), dosulépine/dothiépine (2 essais ; 144 sujets) ; doxépine (1 essai ; 40 sujets) ; imipramine (5 essais ; 761 sujets), lofépramine (1 essai ; 183 sujets) et trimipramine (1 essai ; 41 sujets) ;
- fluoxétine versus antidépresseurs hétérocycliques : maprotiline (2 essais ; 163 sujets) et miansérine (1 essai ; 53 sujets) ;
- fluoxétine versus autres ISRS : citalopram (1 essai ; 59 sujets), escitalopram (1 essai ; 240 sujets), fluvoxamine (1 essai ; 177 sujets), paroxétine (9 essais ; 1 574 sujets) et sertraline (6 essais ; 1 188 sujets) ;

- fluoxétine versus IRSNA : duloxétine (1 essai ; 103 sujets), milnacipran (2 essais ; 370 sujets) et venlafaxine (12 essais ; 3 387 sujets) ;
- fluoxétine versus IMAO : moclobémide (7 essais ; 721 sujets) ;
- fluoxétine versus mirtazapine (4 essais ; 600 sujets) ;
- fluoxétine versus agomélatine (1 essai ; 515 sujets) ;
- fluoxétine versus tianeptine (1 essai ; 387 sujets).

Patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est :

- le nombre de patients ayant une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD) en fin d'essai exprimé en résultat dichotomique(le patient obtient une réduction d'au moins 50 % oui /non) ;
- la moyenne des scores en fin d'essai ou la modification des scores sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle (traitement exprimé sous forme d'un résultat continu).

Le critère principal de cette revue est l'efficacité évaluée des deux façons suivantes selon les études :

- en résultat dichotomique : nombre de sujets qui répondent au traitement à la fin de l'essai en montrant une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD) parmi le nombre total de sujets randomisés (analyse en intention de traiter) ;
- en résultat continu : scores ou modification des scores obtenus à la fin de l'essai sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle

Il est à noter que la fin de l'essai n'a pas été fixée dans la revue systématique et qu'il peut varier selon les différentes études ce qui peut constituer un biais.

Les critères secondaires d'acceptabilité sont évalués par :

- le nombre de sujets qui arrêtent l'essai parmi le nombre total de sujets randomisés ;
- le nombre de sujets qui arrêtent l'essai à cause d'une inefficacité parmi le nombre total de sujets randomisés ;
- le nombre de sujets qui arrêtent l'essai pour effets indésirables parmi le nombre total de sujets randomisés.

La sélection des études est faite par deux auteurs ; l'extraction des données est faite par deux auteurs.

La stratégie de recherche documentaire se base sur les recherches électroniques dans les bases Cochrane, Medline, Embase et PsycINFO (mai 2012) ; interrogation des bases de données des essais des agences sanitaires américaine, européenne, japonaise et australienne, par iinterrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : l'hétérogénéité est jugée substantielle ou considérable pour des valeurs de I2 supérieures ou égales à 50 %.

Résultats

- le nombre moyen de patients par étude : 135,2 [16-1 096]
- la durée moyenne de traitement : 6 semaines pour 80 essais sur 171 inclus dans la revue (au maximum 24 semaines) sans plus de précision

Les extraits des résultats de la revue sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3. Extrait des résultats de la revue systématique *Cochrane* de Magni *et al.*, 2013 (42)

	Critère principal (résultat dichotomique) nombre de sujets qui ont répondu au traitement à la fin de l'essai en montrant une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD)	Critère principal (résultat continu): scores à la fin de l'essai ou modification des scores sur les échelles de dépression	Critère secondaire d'acceptabilité : arrêts pour toutes causes	Critère secondaire d'acceptabilité : arrêts pour inefficacité	Critère secondaire d'acceptabilité : arrêts pour effets indésirables
Fluoxétine *versus* antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, désipramine, dosulépine/dothiépine, doxépine, imipramine, lofépramine, trimipramine)	Pas de différence statistiquement significative avec la classe des antidépresseurs tricycliques. dans son ensemble (24 essais ; 2 124 sujets) Pour les antidépresseurs tricycliques considérés individuellement, différence statistiquement significative en faveur de la dosulépine *versus* la fluoxétine (OR : 2,13 ; IC95 % : 1,08 à 4,20 ; 2 essais ; 144 sujets).	Pas de différence statistiquement significative. (50 essais ; 3 393 sujets).	Différence statistiquement significative en faveur de la fluoxétine *versus* les antidépresseurs tricycliques (OR : 0,79 ; IC95 % : 0,65 à 0,96 ; 49 essais ; 4 194 sujets), en particulier sur l'amitriptyline (OR : 0,62 ; IC95 % : 0,46 à 0,85 ; 18 essais ; 1 089 sujets).	Pas de différence statistiquement significative. (33 essais ; 2 911 sujets).	Différence statistiquement significative en faveur de la fluoxétine sur la classe des antidépresseurs tricycliques (OR : 0,55 ; IC95 % : 0,40 à 0,75 ; 40 essais ; 3 647 sujets), et sur chaque antidépresseur tricyclique individuellement.
Fluoxétine *versus* antidépresseurs hétérocycliques : (maprotiline, miansérine)	Pas de différence statistiquement significative. (3 essais ; 216 sujets).	Pas de différence statistiquement significative. (8 essais ; 561 sujets).	Pas de différence statistiquement significative. (6 essais ; 444 sujets).	Pas de différence statistiquement significative. (4 essais ; 262 sujets).	Pas de différence statistiquement significative (4 essais ; 262 sujets).
Fluoxétine *versus* autre ISRS (citalopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)	Différence statistiquement significative en faveur de la sertraline *versus* la fluoxétine (OR : 1,37 ; IC95 % : de 1,08 à 1,74 ; 6 essais ; 1 188 sujets). Pas de différence significative avec les autres ISRS.	Pas de différence statistiquement significative (22 essais ; 4 113 sujets).	Pas de différence statistiquement significative (26 essais ; 5 033 sujets).	Pas de différence statistiquement significative (14 essais ; 3 371 sujets).	Pas de différence statistiquement significative (24 essais ; 4 510 sujets).
Fluoxétine *versus*	Différence	Différence	Pas de diffé-	Pas de diffé-	Différence

	Critère principal (résultat dichotomique) nombre de sujets qui ont répondu au traitement à la fin de l'essai en montrant une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD)	Critère principal (résultat continu): scores à la fin de l'essai ou modification des scores sur les échelles de dépression	Critère secondaire d'acceptabilité : arrêts pour toutes causes	Critère secondaire d'acceptabilité : arrêts pour inefficacité	Critère secondaire d'acceptabilité : arrêts pour effets indésirables
IRSNA (duloxétine, milnacipran, venlafaxine)	statistiquement significative en faveur de la venlafaxine *versus* la fluoxétine (OR : 1,29 ; IC95 % : de 1,10 à 1,51 ; 12 essais ; 3 387 sujets). Pas de différence statistiquement significative avec le milnacipran et la duloxétine.	statistiquement significative en faveur de la fluoxétine *versus* le milnacipran (SMD -0,36 ; IC95 % : -0,63 à -0,08 ; 2 essais ; 213 sujets) ; légère différence en faveur de la venlafaxine *versus* la fluoxétine (SMD 0,10 ; IC95 % : 0,00 à 0,19 ; 13 essais ; 3 097 sujets).	rence statistiquement significative (19 essais ; 3 775 sujets).	rence statistiquement significative (18 essais ; 3 632 sujets).	statistiquement significative concernant les arrêts pour effets indésirables en faveur de la fluoxétine *versus* la venlafaxine (OR : 0,72 ; IC95 % : 0,56 à 0,94 ; 13 essais ; 2 640 sujets).
Fluoxétine *versus* IMAO et « autres » antidépresseurs (agomélatine, mirtazapine, moclobémide)	Différence statistiquement significative en faveur de la mirtazapine *versus* la fluoxétine (OR : 1,46 ; IC95 % : de 1,04 à 2,04 ; 4 essais ; 600 sujets). Pas de différence statistiquement significative avec l'agomélatine et le moclobémide.	Pas de différence statistiquement significative.	Pas de différence statistiquement significative.	Pas de différence statistiquement significative.	Pas de différence statistiquement significative.

Les auteurs notent que des différences en termes d'efficacité et de tolérance ont été mises en évidence entre la fluoxétine et certains antidépresseurs, mais la signification clinique de ces différences est incertaine.

L'évaluation qualitative de cette revue systématique montre que la grande majorité des études incluses dans cette revue a négligé de rapporter les détails des procédures méthodologiques ce qui constitue un biais. La majorité des études incluses est sponsorisée par l'industrie

pharmaceutique, ce qui constitue un biais important en surestimant l'effet des antidépresseurs testés.

Le critère de rémission n'est pas retenu dans cette revue ce qui peut mettre en évidence un manque de pertinence clinique la durée des essais est courte dans la plupart des cas 6 semaines pour les 80 études.

Conclusion : Cette revue systématique compare la fluoxétine aux antidépresseurs suivants : amitriptyline, clomipramine, désipramine, dosulépine/dothiépine, doxépine, imipramine, lofépramine, trimipramine, duloxétine, milnacipran, venlafaxine, agomélatine, mirtazapine, moclobémide et tianeptine.

Aucune implication définitive ne peut être tirée des résultats de cette revue systématique ayant montré une supériorité de la dosulépine, de la sertraline, de la venlafaxine et de la mirtazapine *versus* la fluoxétine sur un seul critère d'efficacité (la réduction d'au moins 50 % sur une des échelles de scores de dépression, mesurée en fin d'essai).

Le manque de pertinence clinique des différences d'efficacité constatées, la présence de biais importants (procédures méthodologiques non détaillées dans les études sélectionnées, majorité des études incluses sponsorisées par l'industrie pharmaceutique) et l'absence de critère de rémission ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité à court terme entre les antidépresseurs.

Concernant le critère secondaire d'acceptabilité, la fluoxétine montre un moindre taux d'effets indésirables que les antidépresseurs tricycliques et la venlafaxine.

Une revue systématique *Cochrane* de Cipriani *et al.* en 2010 (43) a pour objectif de comparer l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance de la sertraline par rapport à d'autres antidépresseurs dans la phase aiguë de traitement de la dépression caractérisée sur 59 études.

Cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- sertraline *versus* antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (7 essais ; 1 345 sujets), clomipramine (3 essais ; 304 sujets), dothiépine (1 essai ; 207 sujets), imipramine (5 essais ; 641 sujets) et nortriptyline (1 essai ; 210 sujets) ;
- sertraline *versus* antidépresseurs hétérocycliques : maprotiline (1 essai ; 64 sujets) ;
- sertraline *versus* autres ISRS : escitalopram (2 essais ; 489 sujets), citalopram (1 essai ; 400 sujets), fluoxétine (8 essais ; 1 352 sujets), fluvoxamine (1 essai ; 88 sujets) et paroxétine (4 essais ; 664 sujets) ;
- sertraline *versus* IRSNA : venlafaxine (5 essais ; 611 sujets) ;
- sertraline *versus* mirtazapine (2 essais ; 596 sujets) ;
- sertraline *versus* IMAO : moclobémide (2 essais ; 259 sujets) ;
- sertraline *versus* tianeptine (1 essai ; 212 sujets).

Les patients sont des hommes et des femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement évaluée entre 6 et 12 semaines, et mesurée par le nombre de sujets qui présentent :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HAM-D), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- le nombre de sujets en rémission aux différentes phases de traitement ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression en fin d'essai ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;

- les coûts pour les soins de santé ;
- l'acceptabilité et la tolérance évaluées par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour inefficacité ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du taux d'effets indésirables.

La sélection des études est faite par un auteur puis contrôlée par deux auteurs ; l'extraction est faite par un seul auteur ce qui constitue un biais.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases Cochrane et Medline (période de recherche : années antérieures à 2008) ; interrogation des bases de données des essais des agences sanitaires américaine, britannique, européenne, japonaise et australienne ; interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I^2 : une valeur de I^2 supérieure ou égale à 50 % est considérée comme indicateur d'hétérogénéité

La durée de suivi des patients est comprise entre 6 et 26 semaines selon les essais ; 17 études ont recruté moins de 100 sujets.

Les résultats de la revue sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 4. Extrait des résultats de la revue systématique *Cochrane* de Cipriani *et al.,* 2010 (43)

	Critère principal : réponse au traitement entre 6 et 12 semaines	Critère secondaire : rémission	Critère secondaire : acceptabilité	Critère secondaire : taux d'effets indésirables
Sertraline *versus* antidépresseurs tricycliques amitriptyline, clomipramine, dothiépine, imipramine, nortriptyline)	Pas de différence statistiquement significative.	Rémission en phase aiguë de traitement (6 à 12 semaines) : différence en faveur de la sertraline *versus* l'imipramine (OR : 0,67 ; IC95 % : 0,45 à 0,99 ; p=0,05 ; 3 essais ; 482 sujets).	Arrêt toutes causes : différence en faveur de la sertraline *versus* l'imipramine (OR : 0,62 ; IC95 % : 0,40 à 0,96 ; p=0,03 ; 641 sujets). Pas d'autres différences statistiquement significatives.	Différence en faveur de la sertraline *versus* l'amitriptyline (OR : 0,59 ; IC95 % : 0,39 à 0,89 ; p=0,01 ; 5 essais ; 999 sujets) et *versus* l'imipramine (OR : 0,17 ; IC95 % : 0,09 à 0,32 ; p<0,00001 ; 2 essais ; 209 sujets).
Sertraline *versus* antidépresseurs hétérocycliques	Pas de différence statistiquement significative.	Pas de différence statistiquement significative.	Absence de données.	Absence de données.
Sertraline *versus* autres ISRS (maprotiline)	Différence de réponse au traitement à la phase aiguë (6 à 12 semaines) en faveur de la sertraline *versus* la fluoxétine (OR : 0,73 ; IC95 % : 0,59 à 0,92 ; p=0,007 ; 8 essais ; 1 352 sujets).	Pas de différence statistiquement significative.	Arrêt pour effets indésirables : différence en faveur de la sertraline *versus* la paroxétine (OR : 0,28 ; IC95 % : 0,08 à 0,96 ; p=0,04 ; 3 essais ; 311 sujets). Pas d'autres différences statistiquement significatives.	Différence en défaveur de la sertraline *versus* l'escitalopram (OR : 1,76 ; IC95 % : 1,06 à 2,94 ; p=0,03 ; 2 essais ; 489 sujets).
Sertraline *versus* autres ISRS (escitalopram, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine)	Différence de réponse au traitement à la phase aiguë (6 à 12 semaines) en faveur de la sertraline *versus* la fluoxétine (OR : 0,73 ; IC95 % : 0,59 à 0,92 ;	Pas de différence statistiquement significative.	Arrêt pour effets indésirables : différence en faveur de la sertraline *versus* la paroxétine (OR : 0,28 ; IC95 % : 0,08 à 0,96 ; p=0,04 ; 3 essais ; 311 sujets).	Différence en faveur de l'escitalopram *versus* la sertraline (OR : 1,76 ; IC95 % : 1,06 à 2,94 ; p=0,03 ; 2 essais ; 489

	Critère principal : réponse au traitement entre 6 et 12 semaines	Critère secondaire : rémission	Critère secondaire : acceptabilité	Critère secondaire : taux d'effets indésirables
	p=0,007 ; 8 essais ; 1 352 sujets).		Pas d'autres différences statistiquement significatives.	sujets).

Les études incluses sont jugées de faible qualité par les auteurs : insuffisance de détails sur le caractère aveugle des études, non exhaustivité des données de résultats pour la moitié des études incluses, sponsorisation des études par la firme commercialisant la sertraline.

Remarque : la majorité des études, particulièrement celles comparant la sertraline aux antidépresseurs tricycliques et hétérocycliques, ont été sponsorisées par le fabricant de la sertraline, ce qui constitue un biais majeur.

Conclusion de la revue : cette revue systématique compare la sertraline aux antidépresseurs suivants : amitriptyline, clomipramine, dothiépine, imipramine, nortriptyline, maprotiline, escitalopram, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, venlafaxine, mirtazapine, moclobémide et tianeptine.

Elle ne met en évidence :

- pour le critère principal d'efficacité qu'une différence de réponse au traitement à la phase aiguë (entre 6 et 12 semaines) en faveur de la sertraline *versus* la fluoxétine,
- pour le critère secondaire rémission en phase aiguë (6 à 12 semaines) une différence significative en faveur de la sertraline *versus* l'imipramine (OR : 0,67 ; IC95 % : 0,45 à 0,99 ; p=0,05.

Cette revue présente plusieurs biais dont certains sont importants : extraction des données par un seul auteur, sponsorisation des études par la firme commercialisant la sertraline, faible qualité des études incluses, ce qui ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés.

Concernant les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance de cette revue, la sertraline entraine moins d'arrêts de traitement et/ou d'effets indésirables que l'imipramine, l'amitriptyline, la paroxétine, la venlafaxine et la mirtazapine.

Une revue systématique *Cochrane* de Cipriani *et al.* en 2012 (44) a pour objectif de comparer l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance du citalopram par rapport à d'autres antidépresseurs dans la phase aiguë de traitement de la dépression caractérisée sur 37 études.

Méthode de la revue : Elle inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- citalopram *versus* antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (2 essais ; 416 sujets) et imipramine (1 essai ; 472 sujets) ;
- citalopram *versus* antidépresseurs hétérocycliques : maprotiline (1 essai ; 96 sujets) et miansérine (1 essai ; 336 sujets) ;
- citalopram *versus* autres ISRS : escitalopram (6 essais ; 1 806 sujets), fluoxétine (2 essais ; 673 sujets), fluvoxamine (1 essai ; 217 sujets), paroxétine (1 essai ; 406 sujets) et sertraline (3 essais ; 551 sujets) ;
- citalopram *versus* venlafaxine (1 essai ; 151 sujets) ;
- citalopram *versus* mirtazapine (1 essai ; 270 sujets).

Les patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse à la phase aiguë de traitement (entre 6 et 12 semaines) mesurée par le nombre de sujets qui présentent :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- la réponse au traitement en phase précoce (entre 1 et 4 semaines) et en phase de suivi (entre 4 et 6 mois) ;
- le nombre de sujets en rémission aux différentes phases de traitement ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression en fin d'essai ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;
- l'acceptabilité évaluée par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour inefficacité ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du nombre de sujets ayant eu au moins un effet indésirable.

La sélection des études est faite par deux auteurs, et l'extraction par plusieurs auteurs.

La stratégie de recherche documentaire des recherches électroniques dans les bases Cochrane (jusqu'en février 2012), Medline (1966 à 2012) et Embase (1974 à 2012) ; interrogation des bases de données des essais contrôlés des agences sanitaires américaine, britannique, européenne, japonais et australienne ; interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : une valeur d'I2 supérieure ou égale à 50 % est considérée comme indicateur d'hétérogénéité.

Résultats

Le nombre moyen de patients par bras d'essai est de 107 [17-303]. La durée de suivi est comprise entre 6 et 26 semaines selon les essais ; 17 études ont recruté moins de 100 sujets.

Cette revue systématique ne montre, pour toutes les comparaisons effectuées entre les différents antidépresseurs, que les différences statistiquement significatives suivantes pour le critère principal d'efficacité (réponse au traitement entre 6 et 12 semaines) :

- différence d'efficacité en faveur de l'escitalopram *versus* le citalopram en phase aiguë de traitement, entre 6 et 12 semaines, (OR : 1,47 ; IC95 % : 1,08 à 2,02 ; p=0,02 ; 6 essais ; 1 806 sujets) ;
- différence d'efficacité en faveur du citalopram *versus* la paroxétine en phase aiguë de traitement entre 6 et 12 semaines, (OR : 0,65 ; IC95 % : 0,44 à 0,96 ; p=0,03 ; 1 essai ; 406 sujets).
- Pour le critère secondaire de rémission entre 6 et 12 semaines, cette revue met en évidence une différence statistiquement significative en faveur de l'escitalopram *versus* le citalopram (OR : 1,94 ; IC95 % : 1,16 à 3,26 ; p=0,01 ; 5 essais ; 1 427 sujets).

Pour les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance, les différences statistiquement différentes sont :

- différence de sorties d'essai pour effets indésirables en faveur du citalopram *versus* les antidépresseurs tricycliques (OR : 0,54 ; IC95 % : 0,38 à 0,78 ; p=0,001 ; 8 essais ; 1 216 sujets) ;
- différence de sujets rapportant au moins un effet indésirable en faveur du citalopram *versus* la venlafaxine (OR : 0,46 ; IC95 % : 0,24 à 0,88 ; p<0,02 ; 1 essai ; 151 sujet).

Les auteurs ont noté que les études utilisées pour la revue ont été, pour la grande majorité, sponsorisée par la firme pharmaceutique commercialisant le citalopram, Selon les auteurs l'un des objectifs cliniques des traitements antidépresseurs est de parvenir à la rémission. Or peu d'études incluses ont fourni des données de rémission. De ce point de vue clinique, aucune

différence statistiquement significative n'est démontrée par cette revue systématique sur la rémission.

Conclusion de la revue

Cette revue systématique compare le citalopram aux antidépresseurs suivants : amitriptyline, imipramine, maprotiline, miansérine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, venlafaxine et mirtazapine.

Sur le critère principal d'efficacité, elle montre une différence dans la réponse au traitement entre 6 et 12 semaines en faveur du citalopram *versus* la paroxétine, et en faveur de l'escitalopram *versus* le citalopram.

Cette revue met en évidence davantage de rémissions entre 6 et 12 semaines sous escitalopram que sous citalopram.

En ce qui concerne les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance de cette étude, des différences sont mises en évidence pour des sorties d'essai pour effets indésirables en faveur du citalopram *versus* les antidépresseurs tricycliques et pour le nombre de sujets rapportant au moins un effet indésirable en faveur du citalopram *versus* la venlafaxine.

Cette revue présente de nombreux biais : majorité des études financées par la firme commercialisant le citalopram et manque de données sur les rémissions, ce qui ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés.

Une revue systématique *Cochrane* de Purgato *et al.* en 2014 (45) a pour objectif de comparer l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance de la paroxétine par rapport à d'autres antidépresseurs dans la dépression caractérisée sur 115 études (26 134 sujets) :

Méthode de la revue : cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- paroxétine *versus* « anciens » antidépresseurs : amitriptyline (13 essais ; 1 671 sujets), clomipramine (4 essais ; 1 273 sujets), désipramine (1 essai ; 57 sujets), dothiépine (1 essai ; 134 sujets), imipramine (6 essais ; 587 sujets), lofépramine (2 essais ; 228 sujets), maprotiline (3 essais ; 429 sujets) et miansérine (4 essais ; 268 sujets) ;
- paroxétine *versus* autres ISRS : citalopram (1 essai ; 406 sujets), escitalopram (2 essais ; 784 sujets), fluvoxamine (3 essais ; 261 sujets), fluoxétine (10 essais ; 2 353 sujets) et sertraline (2 essais ; 545 sujets) ;
- paroxétine *versus* « nouveaux » antidépresseurs : milnacipran (1 essai ; 302 sujets), venlafaxine (4 essais ; 747 sujets), tianeptine (3 essais ; 648 sujets), mirtazapine (4 essais ; 766 sujets), duloxétine (6 essais ; 1 821 sujets) et agomélatine (1 essai ; 284 sujets).

Les patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement mesurée à différentes périodes (entre 6 et 12 semaines) par le nombre de sujets qui présentent :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- le nombre de sujets en rémission ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression aux différentes phases de traitement ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;

- l'acceptabilité et la tolérance évaluées par la mesure du taux total de sorties d'essai, du taux de sorties d'essai pour inefficacité, du taux de sorties d'essai pour effets indésirables et du taux d'effets indésirables.

La sélection des études est faite par deux auteurs et l'extraction des données est faite par deux auteurs.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases Cochrane, Medline, Embase et PsycINFO ; interrogation des bases de données des agences sanitaires américaine, britannique, européenne, japonaise et australienne ; interrogation des registres internationaux d'essais (période de recherche : de 1950 à 2012) ; et sur une interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

Le nombre moyen de patients par étude est de 226 [10-1 057]. Les sujets sont suivis pendant 6 semaines [3-52] dans la majorité des essais.

Les résultats de la revue sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 5. Extrait des résultats de la revue systématique *Cochrane* de Purgato *et al.*, 2014 (45)

	Critère principal : réponse au traitement entre 6 et 12 semaines	Critère secondaire : rémission	Critère secondaire : acceptabilité	Critère secondaire : taux d'effets indésirables
Paroxétine *versus* antidépresseurs « anciens » (amitriptyline, Clomipramine, Désipramine, Dothiépine, miansérine, Lofépramine, Maprotiline, imipramine)	Pas de différence statistiquement significative.	Différence en faveur de la clomipramine *versus* la paroxétine (OR : 3,39 ; IC95 % : 1,50 à 7,65 ; 1 essai ; 120 sujets). Pas d'autres différences statistiquement significatives.	Arrêt toutes causes : différence en faveur de la paroxétine *versus* la clomipramine (OR : 0,67 ; IC95 % : 0,52 à 0,87 ; 4 essais ; 1 273 sujets) et l'imipramine (OR : 0,65 ; IC95 % : 0,50 à 0,85 ; 9 essais ; 1 268 sujets). Arrêt pour effets indésirables : différence en faveur de la paroxétine *versus* l'amitriptyline (OR : 0,74 ; IC95 % : 0,56 à 0,98 ; 12 essais ; 1 698 sujets), la clomipramine (OR : 0,59 ; IC95 % : 0,41 à 0,84 ; 4 essais ; 1 273 sujets) et l'imipramine (OR : 0,58 ; IC95 % : 0,43 à 0,77 ; 9 essais ; 1 268 sujets).	Différence en faveur de la paroxétine *versus* l'amitriptyline (OR : 0,53 ; IC95 % : 0,39 à 0,72 ; 16 essais ; 2 492 sujets), et l'imipramine (OR : 0,62 ; IC95 % : 0,42 à 0,94 ; 9 essais ; 1 189 sujets).
Paroxétine *versus* autres ISRS (citalopram, escitalopram, Fluvoxamine, fluoxétine, sertraline)	Différence d'efficacité en faveur du citalopram *versus* la paroxétine entre 6 et 12 semaines (OR : 1,54 ; IC95 % : 1,04 à 2,28 ; 1 essai ; 406 sujets).	Pas de différence statistiquement significative.	Arrêt pour effets indésirables : différence en faveur de la fluoxétine *versus* la paroxétine (OR : 1,34 ; IC95 % : 1,06 à 1,70 ; 11 essais ; 2 491 sujets).	Pas de différence statistiquement significative.
Paroxétine *versus* « nouveaux » antidépresseurs (milnacipran, venlafaxine,	Pas de différence statistiquement significative. Remarque : Diffé-	Différence en faveur de la mirtazapine *versus* la paroxétine (OR : 1,52 ; IC95 % : 1,13 à 2,06 ; 4 es-	Arrêt pour effets indésirables : différence en faveur de tianeptine *versus* la paroxétine (OR :	Pas de différence statistiquement significative.

	Critère principal : réponse au traitement entre 6 et 12 semaines	Critère secondaire : rémission	Critère secondaire : acceptabilité	Critère secondaire : taux d'effets indésirables
tianeptine, mirtazapine, duloxétine, agomélatine)	rence d'efficacité en faveur de la mirtazapine *versus* la paroxétine entre 1 et 4 semaines (OR : 2,39 ; IC95 % : 1,42 à 4,02 ; 3 essais ; 726 sujets).	sais ; 766 sujets) et en faveur de la venlafaxine (OR : 1,57 ; IC95 % : 1,08 à 2,29 ; 4 essais ; 807 sujets) entre 6 et 12 semaines ; Entre 1 et 4 semaines, différence en faveur de la mirtazapine *versus* la paroxétine (OR : 2,31 ; 1,04 à 5,11 ; 3 essais ; 726 sujets). Entre 16 et 24 semaines, différence en faveur de la mirtazapine *versus* la paroxétine (OR : 1,89 ; 1,01 à 3,54 ; 1 essai ; 197 sujets).	3,38 ; IC95 % : 1,31 à 8,71 ; 1 essai ; 327 sujets). Pas d'autres différences statistiquement significatives.	

Les auteurs notent que les études utilisées pour la revue sont, pour la grande majorité, sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant la paroxétine, ce qui constitue un biais important. Des risques de biais de performance, de détection et de résultats des essais sont jugés incertains ou élevés par les auteurs.

Selon les auteurs, un des buts cliniques des traitements antidépresseurs est de parvenir à la rémission ; peu d'études incluses dans cette revue ont rapporté le taux de rémission.

Conclusion : Cette revue systématique compare la paroxétine aux antidépresseurs suivants : amitriptyline, clomipramine, désipramine, dothiépine, imipramine, lofépramine, maprotiline, miansérine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxétine, sertraline, milnacipran, venlafaxine, tianeptine, mirtazapine, duloxétine et agomélatine.

Sur le critère principal d'efficacité mesurée par la réponse au traitement entre 6 et 12 semaines, le citalopram est supérieur à la paroxétine, mais un seul essai de 406 sujets montre ce résultat.

Sur le critère secondaire de rémission, la clomipramine, la mirtazapine et la venlafaxine sont supérieures à la paroxétine.

Pour les différences observées dans cette revue sur les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance :

- la paroxétine présente moins d'arrêts toutes causes que clomipramine, l'imipramine, moins d'arrêts pour effets indésirables que amitriptyline, clomipramine et l'imipramine, un taux d'effets indésirable plus faible que l'amitriptyline et l'imipramine ;
- par contre elle présente plus d'arrêts pour effets indésirables que la fluoxétine et la tianeptine.
- Il existe dans cette revue des risques de biais liés à la méthodologie des essais inclus et un biais important lié à la sponsorisation des études par la firme commercialisant la paroxétine. C'est pourquoi cette revue ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité à court terme entre les antidépresseurs comparés.

Conclusion sur les revues systématiques

Aucune des revues systématiques ne permet de démontrer une différence significative d'efficacité entre les antidépresseurs évalués à court terme.

Les différences observées ci-dessous sur les critères principaux dans les revues ne peuvent être prises en compte en raison des nombreux biais et limites qu'elles présentent :

- sur la réponse en phase aiguë de traitement (6 à 12 semaines) en faveur sur la réduction d'au moins 50 % sur une des échelles de scores de dépression, mesurée en fin d'essai en faveur de la dosulépine, de la sertraline, de la venlafaxine et de la mirtazapine *versus* la fluoxétine (42) ;
- sur la réponse au traitement entre 6 et 12 semaines en faveur :
  - de la venlafaxine *versus* la fluvoxamine (40),
  - de l'escitalopram *versus* le citalopram (41, 44),
  - du citalopram *versus* la paroxétine (43, 45),
  - de la sertraline *versus* la fluoxétine (43).

Les effets secondaires et les arrêts de traitements constatés sont à considérer avec précautions, à cause des biais et des limitations des études utilisées (durées de suivi trop court, effectifs très faibles, etc…) :

- une fréquence supérieure d'événements indésirables gastro-intestinaux (nausée / vomissement) sous fluvoxamine par rapport à imipramine, clomipramine, amitriptyline, moclobémide, milnacipran, mirtazapine et miansérine (40) ;
- un moindre nombre d'arrêts toutes causes confondues sous escitalopram que sous duloxétine (41, 42) ;
- les différences de fréquence d'effets indésirables suivantes : l'escitalopram entraine moins d'effets indésirables que la sertraline, la sertraline entraine moins d'arrêts de traitement et/ou d'effets indésirables que l'imipramine, l'amitriptyline, la paroxétine, la venlafaxine et la mirtazapine (43) ;
- des différences de sorties d'essai pour effets indésirables en faveur du citalopram versus les antidépresseurs tricycliques et de sujets rapportant au moins un effet indésirable en faveur du citalopram versus la venlafaxine (44) ;
- le fait que la paroxétine présente moins d'arrêts toutes causes que la clomipramine, l'imipramine, moins d'arrêts pour effets indésirables que l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine, un taux d'effets indésirables plus faible que l'amitriptyline et l'imipramine. La paroxétine présente plus d'arrêts pour effets indésirables que la fluoxétine et la tianeptine (45).

► Conclusion du groupe de travail

Lorsqu'un traitement antidépresseur est nécessaire, les ISRS doivent être prescrits en première intention, en raison de leur meilleure tolérance comparée à celle des antidépresseurs tricycliques et des IMAO, et à leur relative sécurité d'emploi globale (moins de conséquences en cas de surdosage).

Les effets indésirables spécifiques des différents ISRS doivent guider le choix d'une de ces molécules.

Aucune des revues systématiques ne permet de démontrer une différence significative d'efficacité entre les antidépresseurs évalués à court terme.

Remarque importante

Il est recommandé de consulter des sites de référence tels que le site de l'ANSM pour les effets indésirables, les contre-indications, les précautions d'emploi des antidépresseurs.

Doivent être pris en compte pour les effets secondaires notamment :

- les possibilités d'interactions médicamenteuses (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) ;
- les possibilités de syndrome de sevrage, particulièrement pour les ISRS à demi-vies les plus courtes.

Concernant les effets secondaires pour la classe des ISRS

Les effets indésirables les plus fréquents des ISRS sont: les nausées, les céphalées les dysfonctionnements sexuels.

Les ISRS sont associés à des risques de syndromes sérotoninergiques.

Les ISRS sont associés à un risque accru de saignement. Il convient d'en tenir compte chez les sujets âgés et les personnes prenant des médicaments qui lèsent la muqueuse gastro-intestinale ou qui interfèrent avec la coagulation.

Il a été signalé que le citalopram et l'escitalopram sont associés à un risque d'allongement de l'espace QT comparé aux autres ISRS

Il est difficile d'apprécier la fréquence des effets indésirables d'une molécule par rapport à une autre faute d'étude comparative à grande échelle.

ISRS et interactions médicamenteuses

Les ISRS inhibent de façon variable qualitativement et quantitativement les isoenzymes du cytochrome P450 (notamment 1A2, 2D6 et 3A4). Il convient d'être vigilant en cas de polymédication.

Pour certains d'entre eux la fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine sont associées à un risque accru d'interactions médicamenteuses par rapport aux autres ISRS.

L'escitalopram et la sertraline doivent être considérés comme ayant le moins de risque d'interaction médicamenteuse. Le citalopram et l'escitalopram ont un potentiel quasi-nul d'inhibition du cytochrome P450[1].

1.1.2 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

► Introduction

Pour répondre à cette question ont été sélectionnées :

- 8 recommandations :
  - de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2016 et 2013 (5, 55) ;
  - de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) en 2015 (6) ;
  - du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) en 2013 (16) ;
  - de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
  - de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) en 2011 (56) ;
  - de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2010 (4) ;
  - du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) en 2009 (9) ;
  - de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17).
- 2 revues systématisées *Cochrane* :
  - Cipriani *et al.* en 2012 (57) ;
  - Nakagawa *et al.* en 2009 (58).
- 3 revues systématisées non *Cochrane* :
  - Linde *et al.* en 2015 (59) ;
  - Gartlehner *et al.* en 2011 (60) ;
  - De Silva et Hanwella en 2012 (61) ces articles utilisent la base Cochrane mais n'ont pas été publiés dans la *Cochrane collaboration* mais dans la revue *International Clinical Psychopharmacology*.

[1] *D'après les recommandations de 2006 de l'Afssaps* (17).

► Recommandations

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5, 55). Ces recommandations en 2016 et 2013 indiquent :

Les nouveaux antidépresseurs tels que venlafaxine, duloxétine, levomilnacipran sont fréquemment recommandés comme des antidépresseurs de 1ère ligne dans les options de traitement en raison de la qualité et quantité de données publiées, la relative tolérabilité de leur effets indésirables comparée aux tricycliques et aux inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase et de leur relative sécurité globale.

Ces antidépresseurs n'ont en général pas les effets indésirables qui sont fréquents avec les tricycliques (effets anticholinergiques, sédatifs) ; Cependant ils peuvent causer céphalées, nervosité, insomnie et dysfonctionnements sexuels.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations en 2015 indiquent :

Efficacité : Les études faisant des comparaisons directes suggèrent un vraisemblable léger avantage pour venlafaxine et d'autres antidépresseurs (clomipramine, escitalopram, sertraline).

Cependant l'ampleur de cet effet est vraisemblablement faible avec un nombre élevé de sujets à traiter pour observer un effet. Chez le patients pour lesquels un maximum d'efficacité est requis (par exemple les patients sévèrement malades ou ceux qui sont résistants au traitement), les différences peuvent être plus significatives.

Il n'y a pas de preuves convaincantes pour une efficacité supérieure des IRSNA sur les douleurs associées à une dépression, comparativement aux ISRS.

Interactions médicamenteuses, tolérance et sécurité : Parmi les antidépresseurs récents, venlafaxine est parmi ceux (citalopram, escitalopram, mirtazapine et réboxétine) qui ont un risque faible d'interaction médicamenteuse.

Les IRSNA et les antidépresseurs tricycliques sont moins bien tolérés que les ISRS dans les essais contrôlés randomisés, en se basant sur l'arrêt du traitement, bien que ces différence soient faibles (niveau de preuve I)

Il y a des différences significatives dans les profils des effets indésirables entre les antidépresseurs (niveau de preuve I-II) avec les principaux groupes de différences qui sont IRSNA et ISRS (effets gastro intestinaux, stimulants et sexuels ; Tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (effets antimuscariniques, étourdissements, hypersudation) et mirtazapine (sédation et prise de poids).

Un traitement antidépresseur en général n'est pas associé à un risque accru de suicide (niveau de preuve I) et les études écologiques trouvent qu'il est associé à une baisse du taux de suicide (niveau de preuve II).

Ces recommandations indiquent quelques différences dans la fréquence des effets indésirables de duloxétine *versus* venlafaxine (tableau 6 ci-dessous).

Tableau 6. Profil de tolérance et létalité en cas d'overdose d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline, d'après les recommandations de la *British Association for Psychopharmacology*, 2015 (6)

	Duloxétine	Venlafaxine
Effet indésirable		
Effets relativement fréquent ou intense	Nausées Gastro intestinaux Troubles sexuels	Nausées Gastro intestinaux Troubles sexuels
Effets possibles/ modérément intense	Insomnie agitation	Insomnie agitation

	Duloxétine	Venlafaxine
Effet absent ou rare	Anti cholinergiques* Sédation Hypotension orthostatique Prise pondérale	Anti cholinergiques* Sédation Hypotension orthostatique Prise pondérale
Effet spécifique	-	Hypertension hypersudation
Inhibition des enzymes hépatiques	Rare, absent ou faible	Possible/modérément intense
Létalité en cas d'overdose	Inconnu, données insuffisantes	modérée

*symptômes fréquemment causés par un blocage des récepteurs muscariniques incluant sècheresse buccale, vision trouble, hypersudation, constipation et rétention urinaire. Cependant l'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes peut être causée par d'autres mécanismes.

Les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) (16) indiquent en 2013 :

Les IRSNA sont des antidépresseurs de 1ère ligne ainsi que les ISRS, les inhibiteurs de la recapture de dopamine (bupropion), les antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques (mirtazapine) et les inhibiteurs réversibles de la mono amine oxydase (moclobémide).

Dans ces recommandations, les antidépresseurs de 1ère ligne représentent un équilibre efficacité-tolérance et sont envisagés dans les recommandations Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT).

Tableau 7. Effets indésirables et considérations thérapeutiques des IRSNA, d'après les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee*, 2013 (16).

Effets indésirables	Considérations thérapeutiques
Duloxétine et venlafaxine • Généralement dose-dépendant • SNC: troubles du sommeil, céphalées, agitation, hostilité, pulsions suicidaires • CV : modeste, prolongée augmentation de la pression artérielle et la fréquence cardiaque, sédation, hypotension orthostatique • Anticholinergiques : sécheresse buccale, hypersudation, constipation • GI : nausées • Sexuels : baisse de la libido, orgasme et éjaculation retardé, anorgasmie • Syndrome sérotoninergique : agitation, tachycardie, tremblement, hyper-réflexie (l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques majore le risque de survenue de ce syndrome)	**Duloxétine** • Effet thérapeutique après 7-28 jours • Moins d'effet sur la pression artérielle • A été associé à des atteintes hépatiques. Ne pas utiliser chez des patients avec une affection hépatique sous-jacente ou un usage substantiel de l'alcool ou une insuffisance rénale sévère **Venlafaxine** • Effet thérapeutique après 7-28 jours • Surveiller la pression artérielle pendant 2 mois à chaque niveau de dose • Ne pas utiliser chez les patients qui ont une hypertension non contrôlée

SNC : système nerveux central ; CV : cardio vasculaire ; GI : gastro intestinal

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15). Ces recommandations indiquent en 2012 :

Un traitement est recommandé en 1re intention lorsqu'il offre un bon équilibre entre l'efficacité, la tolérance et la validation clinique ;

Duloxétine et venlafaxine sont des médicaments recommandés en 1re intention ;

Tolérance : comparativement à d'autres antidépresseurs d'usage courant, qui sont aussi efficaces et qui sont recommandés en soins de 1ère ligne, venlafaxine est associé à un risque accru de décès en cas de surdosage.

Tableau 8. Effets indésirables peu fréquents, mais graves associés aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline d'après l'Institut national de santé publique du Québec, 2012 (15)

- Hémorragie gastro-intestinale lors de la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Syndrome sérotoninergique lors de la prise concomitante d'autres agents sérotoninergiques
- Ostéoporose et fracture chez les personnes âgées
- Cardiotoxicité : supérieure après une surdose de venlafaxine comparativement aux autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- Hyponatrémie
- Convulsions : Les antidépresseurs tricycliques sont associés à un taux légèrement plus élevé que les autres antidépresseurs
- Agranulocytose

Tableau 9. Fréquences* des effets indésirables des antidépresseurs rapportées dans les monographies des produits, d'après les recommandations de l'Institut national de santé publique du Québec, 2012 (15)

	Duloxétine	Venlafaxine
Fréquence ≥ 30 %	Nausées	Nausées
Fréquence de 10 à 29 %	Insomnie Sécheresse buccale Troubles sexuels Constipation	Insomnie Somnolence Céphalées Sécheresse buccale Hypersudation Constipation Anxiété Troubles sexuels
Fréquence de 0 à 9 %	Somnolence Céphalées Tremblements Hypersudation Diarrhée Fatigue anxiété	Tremblements diarrhée

*selon les taux non corrigés tirés des monographies

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56). Ces recommandations indiquent en 2011 :

Les IRSNA et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sauf paroxétine) sont les antidépresseurs de 1er choix en raison de leur facilité d'utilisation, leurs effets indésirables habituellement tolérables et la sécurité en cas d'overdose.

Tolérance et interactions médicamenteuses importantes de venlafaxine à libération prolongée :

- les effets indésirables sont similaires à ceux des ISRS mais avec plus de nausée ;

- l'augmentation de la pression artérielle, incluant une hypertension prolongée, est un effet dose-dépendant avec une réponse linéaire ;
- a des fonctions primaires comme un ISRS à des doses inférieures à 225 mg ;
- ne doit pas être associé à un autre ISRS ;
- taux élevé d'arrêt de traitement ;
- profil d'effet indésirable similaire pour la venlafaxine à libération immédiate ; habituellement cliniquement non significatif du à une faible liaison aux protéines et à une faible inhibition des enzymes du cytochrome P450.

Tolérance et interactions médicamenteuses de duloxétine :

- les effets indésirables sont similaires à ceux de venlafaxine et des ISRS ;
- nausées (dose-dépendants) et constipation plus gênants ;
- contrairement à venlafaxine, duloxétine ne parait pas induire d'hypertension artérielle prolongée ;
- ne doit pas être prescrit si il y a une comorbidité de pathologie hépatique chronique et/ou une consommation élevée d'alcool ;
- les taux de duloxétine peuvent être augmentés par des inhibiteurs du CYP1A2 et CYP2D6 (quinolones, fluvoxamine, fluoxétine, quinine) ;
- l'effet de duloxétine peut être diminué par les inducteurs du CYP1A2 (modafinil, oméprazole). Duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6.

Tableau 10. Profils de patients plus vraisemblables ou moins vraisemblables d'avoir un bénéfice à la prise de Venlafaxine à libération prolongée ou duloxétine, d'après les recommandations de l'*University of Michigan Health System,* 2011 (56)

	Venlafaxine à libération prolongée	Duloxétine
Profils de patients plus vraisemblables d'avoir un bénéfice à la prise d'un ISRNA	Patient qui a un échec aux ISRS Patient avec symptômes de ménopause Patient avec anxiété associée Patient ayant des douleurs chronique associée (à doses élevée CAD au moins 225 mg)	Patient qui a un échec aux ISRS Patient avec une dépression et des douleurs chroniques (l'effet sur les douleurs est dose-dépendant)
Profils de patients moins vraisemblables d'avoir un bénéfice à la prise d'un ISRNA	Patient avec une tension artérielle instable et peut être avec une sensibilité gastro intestinale.	Patient avec une affection hépatique pré existante et/ou une consommation élevée d'alcool Patient avec une anorexie pré existante ou une anorexie liée à un traitement, une constipation et/ou d'autres symptômes gastro intestinaux

Un syndrome de sevrage cliniquement significatif de venlafaxine requiert une réduction plus lente de la dose.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4). Ces recommandations de 2010 indiquent pour l'efficacité des IRSNA :

Dans les études individuelles venlafaxine et duloxétine sont généralement aussi efficaces que les ISRS.

Comparés aux ISRS, certaines méta-analyses ont suggéré un léger avantage des IRSNA, ce qui pourrait permettre un bénéfice clinique modeste pour les patients ayant une dépression plus sévère ou les patients qui n'ont pas eu de réponse au traitement par un ISRS.

Comparé aux tricycliques, venlafaxine a une efficacité comparable, alors que duloxétine et desvenlafaxine n'ont pas été comparés systématiquement aux tricycliques.

Tolérance des IRSNA

Les effets indésirables les plus communs avec venlafaxine, duloxétine sont similaires à ceux des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Ces effets peuvent s'atténuer avec la poursuite du traitement.

Les IRSNA sont également plus souvent associés à des effets indésirables qui reflètent l'activité noradrénergique, incluant une augmentation de la pression artérielle. Le risque d'hypertension artérielle est plus élevé avec venlafaxine à une dose >150 mg/j qu'avec duloxétine à une dose variant de 60 à 120 mg/j.

Cette augmentation de la pression artérielle étant dose-dépendante, l'hypertension artérielle induite par un IRSNA peut répondre à une réduction de dose. En l'absence de réduction de l'hypertension, une modification du médicament antidépresseur doit être envisagée. De façon alternative, si la symptomatologie dépressive est bien contrôlée, il peut être préférable d'associer un médicament antihypertenseur plutôt que de risquer une rechute ou une récurrence dépressive lors d'une modification de l'antidépresseur.

Un arrêt brutal des IRSNA doit être évité autant que possible.

Les symptômes de sevrage, qui sont parfois prolongés, surviennent plus vraisemblablement avec venlafaxine que duloxétine et peuvent nécessiter un arrêt plus progressif ou une modification du traitement par fluoxétine.

Tableau 11. Potentiels traitements des effets indésirables des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (IRSNA), d'après l'*American Psychiatric Association,* 2010 (4)

Effet indésirable	Traitement*
Cardiovasculaires	
Hypertension	Surveiller la tension artérielle. Garder la dose minimale possible. Associer un traitement antihypertenseur
Anticholinergiques	
Sécheresse buccale	Suggérer d'utiliser un chewing-gum sans sucre ou un bonbon
Neurologiques	
Céphalées	Rechercher d'autres étiologies (caféinisme, bruxisme, migraine, céphalées de tension)
Eveil, troubles sexuels	Ajouter sildénafil, tadalafil, buspirone ou bupropion
Autres	
stimulation	Prendre l'IRSNA le matin
Akathisie	Associer un béta-bloquant ou une benzodiazépine
hypersudation	Associer un antagoniste α1-adrénergique (exemple : térazosine), un agoniste α2-central (ex: clonidine) ou un anticholinergique (ex : benzatropine)
Insomnie	Prendre l'IRSNA le matin. Associer un hypnotique sédatif au coucher. Associer mélatonine. Fournir une thérapie cognitivo comportementale ou une éducation concernant l'hygiène du sommeil
Sédation	

Effet indésirable	Traitement*
Nausées, vomissements	Prendre l'IRSNA après le repas
Prise de poids	Encourager l'exercice. Obtenir des conseils d'un diététicien. En cas de modification de l'antidépresseur, envisager une amine secondaire (si un tricyclique est nécessaire) ou un autre antidépresseur avec peu de problèmes de poids (exemple : bupropion)

L'approche initiale d'un effet indésirable médicamenteux inclut une réduction de la dose ou un arrêt du médicament et la modification pour un autre antidépresseur qui a un profil d'effets indésirables différent. Les traitements inclus sont des mesures additionnelles.

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9). Ces recommandations en 2009 indiquent :

Duloxétine, milnacipran et venlafaxine sont des antidépresseurs recommandés en 1ère ligne de traitement (traitement qui a un équilibre d'efficacité et de tolérance, un niveau de preuve 1 ou 2 et un support clinique).

Efficacité : Les IRSNA ont des preuves probables d'une efficacité supérieure par rapport à certains antidépresseurs.

Tableau 12. Preuve d'une efficacité supérieure de duloxétine, milnacipran et venlafaxine comparés à d'autres antidépresseurs de 1ère ligne, d'après les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2009 (9)

	Comparateurs
Duloxétine	Paroxétine (niveau de preuve 2) les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (niveau de preuve 2)
Milnacipran	Fluvoxamine (niveau de preuve 2) les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (niveau de preuve 2)
Venlafaxine	Duloxétine (niveau de preuve 1) Fluoxétine (niveau de preuve 1) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (niveau de preuve 1)

Interactions médicamenteuses et tolérance : les ISRNA ont un potentiel d'interaction médicamenteuse faible pour venlafaxine et modéré pour duloxétine.

Les effets indésirables à type de troubles sexuels ont une fréquence de survenue intermédiaire, comprise en 10 et 30 % pour venlafaxine, duloxétine alors qu'elle est moins élevée (<10 %) pour mirtazapine ou bupropion et plus élevée (>30 %) pour la majorité des ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine ou sertraline).

Ces recommandations présentent les profils d'effets indésirables de duloxétine et venlafaxine (tableau ci-dessous).

Tableau 13. Fréquence non ajustée des effets indésirables communs tel que rapportés dans les monographies de duloxétine et venlafaxine, d'après les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2009 (9)

	Système nerveux central				
	Somnolence, sédation	Insomnie	Céphalées	tremblements	-
Duloxétine	A	B	A	A	
Venlafaxine	B	B	B	A	
	Anticholinergiques				
	Sécheresse buccale	Flou visuel	Hypersudation	Ejaculation retardée	

	Système nerveux central				
Duloxétine	B	A	A	A	
Venlafaxine	B	A	B	A	
	Cardiovasculaires				
	Somnolence, hypotension orthostatique	Hypertension	Tachycardie palpitations	-	-
Duloxétine	A	A	A		
Venlafaxine	B	A	A		
	Gastro intestinaux				
	Douleurs	Nausées	Vomissements	Diarrhée	Constipation
Duloxétine	A	C	A	A	B
Venlafaxine	A	C	A	A	B
	Généraux				
	Nervosité anxiété	Fatigue asthénie	Dermatite éruption	-	-
Duloxétine	A	A	*		
Venlafaxine	B	*	A		

A : 0 - 9 % ; B : 10-29 % ; C : 30-49 % ; D≥50 % ; * inférieur au seuil rapporté dans la monographie (usuellement <5 %)

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations indiquent en 2006 :

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les antidépresseurs ISRS, IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs ». Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance.

Conclusion d'après les données provenant des recommandations

Duloxétine, milnacipran et venlafaxine sont des antidépresseurs recommandés en 1re ligne de traitement en raison de leur profil d'effets indésirables acceptable comparé à celui des tricycliques et des inhibiteurs de la mono amine oxydase, et de leur relative sécurité globale.

Ces antidépresseurs n'ont en général pas les effets indésirables qui sont fréquents avec les tricycliques (effets anticholinergiques, sédatifs). Ils peuvent entrainer céphalées, nervosité, insomnie et dysfonctionnements sexuels.

Remarque importante :

Il est recommandé de se référer au site de l'ANSM et aux RCPs des médicaments pour les effets secondaires, les contre-indications, les mises en garde des antidépresseurs.

Concernant les effets secondaires les recommandations indiquent pour la classe des IRSNA :

Les effets indésirables les plus communs avec venlafaxine, duloxétine sont similaires à ceux des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Ces effets peuvent s'atténuer avec la poursuite du traitement.

Les IRSNA sont également plus souvent associés à des effets indésirables qui reflètent l'activité noradrénergique, incluant une augmentation de la pression artérielle. Le risque d'hypertension

artérielle est plus élevé avec venlafaxine à une dose >150 mg/j qu'avec duloxétine à une dose variant de 60 à 120 mg/j.

Les recommandations citent également :

- des effets gastro intestinaux, stimulants et sexuels ;
- des effets cardiovasculaires dont une augmentation de la fréquence cardiaque, hypotension orthostatique ;
- une hyponatrémie, une agranulocytose ;
- des troubles du sommeil, céphalées, agitation, hostilité, convulsions : pulsions suicidaires
- une hémorragie gastro-intestinale lors de la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- un syndrome sérotoninergique lors de la prise concomitante d'autres agents sérotoninergiques ;
- une ostéoporose, un risque de fracture chez les personnes âgées.

Un arrêt brutal des IRSNA doit être évité autant que possible. Les ISRNA ont un potentiel d'interaction médicamenteuse faible pour venlafaxine et modéré pour duloxétine;

Les recommandations citent par antidépresseur :

Pour la venlafaxine :

- comparativement à d'autres antidépresseurs d'usage courant, qui sont aussi efficaces et qui sont recommandés en soins de 1ère ligne, est associé un risque accru de cardiotoxicité et de décès en cas de surdosage.

Pour duloxétine :

- contrairement à la venlafaxine, la duloxétine ne parait pas induire d'hypertension artérielle prolongée ;
- les taux de duloxétine peuvent être augmentés par des inhibiteurs du CYP1A2 et CYP2D6 (quinolones, fluvoxamine, fluoxétine, quinine). L'effet de la duloxétine peut être diminué par les inducteurs du CYP1A2 (modafinil, oméprazole). La duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6 ;
- la duloxétine ne doit pas être prescrite s'il y a une comorbidité de pathologie hépatique chronique et/ou d'une consommation élevée d'alcool.

► Revues systématiques *Cochrane*

Revue systématique de Cipriani *et al.* en 2012 (57).
Cette méta-analyse incluant 16 essais contrôlés randomisés, compare lors de la phase aigüe du traitement d'une dépression caractérisée, duloxétine à d'autres antidépresseurs :

- escitalopram (3 essais ; 1120 sujets);
- fluoxétine (2 essais ; 222 sujets);
- paroxétine (6 essais ; 1821 sujets);
- venlafaxine (2 essais ; 560 sujets);
- desvenlafaxine (2 essais ; 455 sujets) ;
- quétiapine (1 étude ; 453 sujets).

Méthode

La stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu'en 2012, à partir du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Medline, Embase, Psychinfo, interrogation des bases de données des essais contrôlés des agences sanitaires américaines, européennes et asiatiques.

Le critère d'inclusion est : essai contrôlé randomisé comparant duloxétine à une monothérapie par un autre antidépresseur, incluant des sujets d'âge ≥18 ans.

La sélection des études est faite par deux auteurs et l'extraction des données par trois auteurs.

A partir de 99 références identifiées, 15 articles sont exclus : absence de randomisation (n=4) ; méta-analyse (n=3) ; comparaison inadéquate (n=2) ; intervention inadéquate n=4), publication dupliquée (n=1), diagnostic inadéquat (n=1).

L'efficacité est jugée sur :

- la réponse au traitement à 6-12 semaines (c'est le critère principal de jugement ; c'est une réduction ≥ 50 % sur l'échelle de Hamilton (HAM-D), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle de dépression, ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I)) ;
- la réponse à 1-4 semaines de traitement, la réponse entre 4 et 6 mois de traitement et la rémission (critères de jugement secondaires).
- l'acceptabilité et la tolérance sont des critères de jugement secondaires (sortie d'étude, sortie d'étude pour inefficacité, sortie d'étude pour effets indésirables).

Les méta-analyses font des comparaisons directes (duloxétine *versus* autre anti dépresseur). L'hétérogénéité des études est considérée élevée en cas de statistique I2≥50 %. Les Odds Ratios (OR) sont estimés avec un modèle statistique à effets aléatoire.

Résultats : les 16 essais retenus (3 non publiés) incluent 3509 participants recrutés en ambulatoire (13 essais), en ambulatoire ou en hospitalisation (2 essais) ou en milieu non clairement précisé (1 essai).

Les échantillons des méta-analyses varient de 222 à 1821 avec une hétérogénéité des études maximale de 64 % et comme résultats principaux :

Efficacité : il n'est pas mis en évidence de différence entre duloxétine *versus* ISRS et duloxétine *versus* venlafaxine pour l'absence de réponse au traitement ni pour l'absence de rémission.

Pour l'absence de réponse au traitement à 6 -12 semaines :

- pour duloxétine versus escitalopram ; l'OR est de 1,31(IC95 %= 0,87 -1,97, p= 0,19)
- pour duloxétine versus fluoxétine; l'OR est de de 0,81 (IC95 %= 0,46 -1,44, p = 0,47)
- pour la duloxétine versus paroxétine; l'OR est de 1,12 (IC95 %=0,88 -1,43, p = 0,36)
- pour duloxétine versus venlafaxine ; l'OR est de 1,18 (IC95 %= 0,82 -1,68, p= 0,38)

Pour l'absence de rémission à 6 -12 semaines :

- pour duloxétine versus escitalopram ; l'OR est de 1,11 IC95 %= 0,76 -1,62 p= 0,58)
- pour duloxétine versus fluoxétine; l'OR est de 0,64 IC95 %= 0,35 -1,17 p = 0,15)
- pour la duloxétine versus paroxétine; l'OR est de 1,02 (IC95 %=0,84 -1,25 p = 0,82)
- pour duloxétine versus venlafaxine ; l'OR est de 1,13 (IC95 %= 0,83 -1,53 p= 0,44)

Tolérance et acceptabilité :

L'arrêt du traitement est plus fréquent sous duloxétine *versus* escitalopram (OR=1,62 IC95 %=1,01-2,62 ; p=0,046 ; 3 essais ; 1120 participants ; I2=64 %) ou sous duloxétine *versus* venlafaxine (OR=1,56 IC95 %=1,14-2,15 ; p=0,006 ; 3 essais ; 1051 participants ; I2=0 %).

L'arrêt de traitement pour effet indésirable est plus fréquent sous duloxétine *versus* escitalopram (OR=2,31 IC95 %=1,15-4,65 ; p=0,001 ; 3 essais ; 1120 participants ; I2=51 %) ou sous duloxétine *versus* venlafaxine (OR=1,93 IC95 %=1,23-3,01 ; p= 0,004: 3 essais ; 1051 participants ; I2=0 %).

Duloxétine tend à avoir plus d'effets indésirables que paroxétine (OR=1,24 IC95 %=0,99-1,55 ; p=0,06 ; 6 essais ; 1870 participants) mais les arrêts de ces traitement pour effets indésirables ne sont pas différents.

Commentaires

La qualité des études incluses dans la méta-analyse est jugée globalement « pas bonne » par les auteurs en raison de risque de biais considéré comme peu clair pour 80 % de ces études.

Les études utilisées pour la revue avaient été dans leur grande majorité sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant duloxétine (12/16 études) ce qui constitue une source de biais. Le résultat d'une mauvaise tolérance de duloxétine ne permet pas d'ignorer ce conflit d'intérêt. En effet on ne peut d'exclure la possibilité d'atténuer un rapport bénéfice risque défavorable à duloxétine en concluant à une absence de différence d'efficacité entre duloxétine et d'autres antidépresseurs.

Conclusion sur la revue

Les auteurs concluent que l'efficacité de duloxétine ne semble pas être supérieure à celle d'autres antidépresseurs lors de la phase aigüe du traitement d'une dépression caractérisée. Cependant l'acceptabilité et la tolérance de duloxétine sont plus mauvaises que celles de certains ISRS (exemple : escitalopram) et de nouveaux antidépresseurs (tel que venlafaxine).

Il n'est pas mis en évidence de différence sur les critères d'efficacité entre duloxétine *versus* les autres antidépresseurs.

Selon les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance de cette revue, la duloxétine est moins acceptée et/ou tolérée que certains antidépresseurs (escitalopram, paroxétine).

Ces résultats ne permettent pas de différencier les antidépresseurs en raison de nombreux biais présents dans cette revue (études sélectionnées de très faible qualité méthodologique, grande majorité des études sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant la duloxétine).

Revue systématique de Nakagawa *et al.* en 2009 (58)

Cette méta-analyse incluant 16 essais contrôlés randomisés compare milnacipran à des antidépresseurs :

- fluoxétine (3 essais ; 560 sujets) ;
- ISRS (6 essais ; 1028 sujets) ;
- Imipramine (3 essais ; 462 sujets) ;
- antidépresseurs tricycliques (4 essais; 537 sujets).

Les méthodes de l'étude : la stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu'en 2008, à partir du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Medline, Embase, Psychinfo, interrogation des bases de données des essais contrôlés des agences sanitaires américaines, européennes et asiatiques.

Le critère d'inclusion est : essai contrôlé randomisé comparant milnacipran à une monothérapie par un autre antidépresseur, incluant des sujets d'âge≥18 ans.

La sélection des études est faite par deux auteurs; et l'extraction des données par un seul auteur.

A partir de 36 études identifiées, 20 sont exclues sur plusieurs critères : dépression psychotique, diagnostic primaire d'une affection psychiatrique de l'axe I ou II, dépression associée à une comorbidité sévère.

L'efficacité est jugée sur :

- la réponse au traitement à 6-12 semaines, 1 - 4 semaines (critère de jugement principal, c'est une réduction ≥ 50 % du score de *Hamilton Depression Rating Scale* ou du *Montgomery and Asberg Depression Scale* ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I) ;
- la rémission (critère de jugement secondaire, défini par un score au HAMDS ≤7-8 ou au MADR ≤12 ou au CGI = 3) ;

- l'acceptabilité et la tolérance sont des critères de jugement secondaires (sortie d'étude et nombre de patients ayant un effet indésirable).

Les méta-analyses font des comparaisons directes (milnacipran *versus* un autre antidépresseur). L'hétérogénéité des études est considérée élevée en cas de statistique I^2 ≥50 %. Les *odds ratios* (OR) sont estimés avec un modèle à effets aléatoire.

Résultats

Les 16 essais retenus incluent 2 277 sujets ont une durée de suivi moyenne de 7 ± 5,5 semaines, recrutés en ambulatoire (n=4), en hospitalisation (n=5), en ambulatoire et hospitalisation (n=7). Ils ont une durée de suivi de 4 semaines (n=6), 6 à 12 semaines (n=9) ou de 26 semaines (n=1).

Efficacité :

- pour l'absence de réponse au traitement ou l'absence de rémission, Il n'y a pas de différence entre milnacipran versus ISRS considérés en classe ou individuellement (fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, sertraline) ;
- concernant les tricycliques considérés en classe ou individuellement (imipramine, clomipramine, amitriptyline) la seule différence significative est une réponse au traitement à 6-12 semaines moins fréquente sous milnacipran versus clomipramine (OR =0,45 IC95 % =0,21-0,98, p=0,045, 107 participants).

Tolérance et acceptabilité :

- il n'y a pas de différence concernant les ISRS ;
- la sortie d'étude pour effet indésirable est moins fréquente sous milnacipran versus les TCA avec un OR de 0,55 (IC95 %=0,35-0,85 ; p=0,007 ; 756 participants).

Commentaires : toutes les études, sauf une, incluses dans cette méta-analyse sont sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant le milnacipran.

L'extraction des données par un seul auteur est un biais important.

La qualité des études n'est pas optimale car les auteurs estiment que le risque de biais en raison d'une communication sélective est élevé dans environ 60 % des études, que dans environ 30 % les données d'efficacité et/ou de tolérance sont incomplètes.

Au final, la seule différence mise en évidence dans cette méta-analyse repose sur un échantillon trop faible par rapport au nombre d'études qui ont permis de le constituer, et sur des études pour lesquelles le niveau de qualité est incertain.

Conclusion de l'étude : les auteurs concluent en l'absence de preuve pour conclure s'il existe différence d'efficacité et de tolérance de milnacipran par rapport aux antidépresseurs évalués. Cependant, ils estiment qu'il y a des arguments pour une meilleure tolérance et une meilleure acceptabilité de milnacipran.

Il n'est pas possible de conclure sur une différence d'efficacité entre milnacipran par rapport aux antidépresseurs évalués en raison des très nombreux biais présents dans cette revue systématique.

La différence observée pour le seul critère secondaire de tolérance *versus* les TCA ne peut pas être pris en compte en raison des nombreux biais présents dans cette revue (toutes les études incluses, sauf une, sponsorisées par firme pharmaceutique commercialisant le milnacipran, extraction des données par un seul auteur, qualité méthodologique des études très faible, échantillon trop faible) (niveau de preuve 4).

► Revues systématiques non *Cochrane*

Méta-analyse de Linde *et al.* en 2015 (59)

Une méta-analyse incluant 66 essais contrôlés randomisés compare pour le traitement d'une dépression caractérisée en soins primaires, des Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) au placebo et à d'autres antidépresseurs :

- tricycliques et tétracycliques (TCA) ;
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
- antagoniste et inhibiteur de la recapture de la sérotonine à faible dose ;
- antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques ;
- inhibiteurs de la Mono amine Oxydase.

Les méthodes de l'étude : la recherche de littérature est faite (jusqu' à Décembre 2013) dans MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Registers of controlled trials* (CENTRAL).

Les critères d'inclusion des études sont :

- essai contrôlé randomisé comparant un antidépresseur à un autre ou à un placebo ;
- adulte ayant une dépression unipolaire ;
- recruté en soins primaires par un médecin généraliste, un interniste ou un autre médecin non psychiatre.

L'efficacité est jugée sur la réponse au traitement (critère principal, c'est une réduction ≥ 50 % du score d'une échelle de dépression) et la rémission (critère secondaire, c'est un score de symptômes au-dessous d'un seuil fixé).

L'acceptabilité est jugée sur l'arrêt de l'essai pour effets indésirables (critère principal), l'arrêt de l'essai pour autre raison et le nombre de patients qui ont un effet indésirable (critères secondaires).

À partir de 66 essais (incluant 15 161 participants répartis en 147 groupes de traitement), les auteurs font leurs analyses sur 140 groupes issus du regroupement soit d'une même molécule avec des posologies différentes soit de deux molécules d'une même classe thérapeutique. Dans ces groupes, l'antidépresseur est un tricyclique ou un tétracyclique (n=37), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (n=37), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (n=6), un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (n=1), un antagoniste de la sérotonine (n=5).

Dans 38 essais incluant 7 757 sujets le diagnostic est restreint à une dépression caractérisée, la durée de suivi est de 4 semaines (2 essais 300 sujets), 6 semaines (22 essais 3268 sujets), 8 semaines (3 essais 1126 sujets), 12 semaines (6 essais 1361 sujets), 13 semaines (1 essai 229 sujets) ou 26 semaines (2 essais 1473 sujets).

Résultats

Efficacité : la réponse au traitement n'a pas été évaluée pour la dépression caractérisée.

Une rémission est plus fréquente sous IRSNA *versus* placebo (méta-analyse mixte : OR=2,10 IC95 %=1,53-2,88).

Toutes les autres méta-analyses n'ont pas mis évidence de différence des IRSNA pour l'obtention d'une rémission (tableau ci-dessous)

Tableau 14. Résultats d'une méta-analyse conventionnelle et en réseau comparant l'efficacité (rémission) des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) à d'autres classes d'antidépresseurs, d'après Linde *et al.*, 2015 (59)

	Méta-analyse conventionnelle		Méta-analyse en réseau
	OR (IC95 %)	N ; I2; p	OR (IC95 %)
Tricycliques et tétracycliques	1,19 (0,47-3,01)	1	0,93 (0,72 - 1,26)

	Méta-analyse conventionnelle		Méta-analyse en réseau
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	0,84 (0,71-1,49)	4 ; 0 % ; 0,53	0,88 (0,70 - 1,14)
Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline	-	-	0,89 (0,50 - 1,65)
SARI faible dose	-	-	0,93 (0,56 - 1,54)
Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoniner-giques	-	-	0,84 (0,43 - 1,63)
Inhibiteurs de la Mono amine Oxydase	-	-	0,82 (0,49 - 1,36)
Hypericum	-	-	1,12 (0,64 -1,99)
Placebo	-	-	2,10 (1,53 - 2,88)

OR : *Odds Ratio* ; Un OR>1 indique plus de rémission sous l'antidépresseur comparé aux IRSNA est en faveur sauf pour le placebo ou un OR>1 indique plus de rémission sous IRSNA ; N : nombre d'essais; I2 : statistique d'hétérogénéité des essais; p : significativité de cette hétérogénéité

Acceptabilité : l'arrêt de traitement pour effet indésirable n'est pas évalué pour la dépression caractérisée.

Le nombre de sorties d'étude et celui de patients qui ont un effet indésirable ne sont pas différents sous IRSNA *versus* placebo ou un autre antidépresseur (tableau 15 et tableau 16).

Tableau 15. Résultats d'une méta-analyse conventionnelle et en réseau comparant l'acceptabilité (sortie d'études) des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline à d'autres classes d'antidépresseurs, d'après Linde *et al.*, 2015 (59)

	Méta-analyse conventionnelle		**Méta-analyse en réseau**
	OR (IC95 %)	N ; I2; p	OR (IC95 %)
Tricycliques et tétracycliques	0,85 (0,50-1,46)	2 ; 0 % ; 0,32	1,00 (0,69 - 1,40)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	1,10 (0,92-1,30)	4 ; 0 % ; 0,95	1,01 (0,73 - 1,36)
Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline	-	-	1,77 (0,77 - 4,05)
SARI faible dose	-	-	0,93 (0,56 - 1,54)
Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoniner-giques	-	-	0,64 (0,34 - 1,19)
inhibiteur de la Mono amine Oxydase	-	-	0,91 (0,50 - 1,61)
Hypericum	-	-	0,74 (0,46 -1,17)
Placebo	1,25 (0,62-2,01)	1	0,97 (0,66 - 1,43)

Un odds ratio (OR)>1 est en faveur de l'antidépresseur comparé au IRSNA ; IRNI : inhibiteurs de la Noradrénaline ; SARI faible dose : N ; I2; p

Tableau 16. Résultats d'une méta-analyse conventionnelle et en réseau comparant l'acceptabilité (nombre de patient ayant un effet indésirable) des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline à d'autres classes d'antidépresseurs, d'après Linde *et al.*, 2015 (59)

	Méta-analyse conventionnelle		Méta-analyse en réseau
	OR (IC95 %)	N ; I2; p	OR (IC95 %)
Tricycliques et tétracycliques	-	-	1,24 (0,74 - 2,00)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	0,87 (0,63-1,17)	3 ; 46 % ; 0,16	0,84 (0,63 - 1,27)
Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline	-	-	-
SARI faible dose	-	-	0,36 (0,10 - 1,28)
Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques	-	-	0,53 (0,22 - 1,18)
inhibiteur de la Mono amine Oxydase	-	-	0,73 (0,33 - 1,59)
Millepertuis	-	-	0,74 (0,46 -1,17)
Placebo	1,25 (0,62-2,01)	1	0,97 (0,66 - 1,43)

Un *odds ratio* (OR)>1 est en faveur de l'antidépresseur comparé au IRSNA ; IRNI : inhibiteurs de la Noradrénaline ; SARI faible dose : N ; I2; p

Commentaires Les résultats concernant la dépression caractérisée sont des analyses secondaires.

Il y a une seule méta-analyse directe, les autres résultats sont issus de méta-analyses mixtes. La méta-analyse mixte est une alternative statistique théoriquement pertinente mais qui a des critères de validité (homogénéité, similarité, cohérence entre comparaison directes et indirectes) pour lesquels les indicateurs ne sont pas présentés.

Conclusion : Les auteurs concluent que comparés aux autres médicaments, les tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont les preuves les plus solides de leur efficacité en soins primaires. Mais l'ampleur de leur effet comparé au placebo est relativement faible.

Concernant la dépression caractérisée, les conclusions de cette méta-analyse sont à considérer comme influencées par de nombreux biais et ne peuvent pas être retenues.

Méta-analyse de Gartlehner *et al.* en 2011 (60)

Une méta-analyse incluant 93 essais contrôlés randomisés a pour objectif de comparer les bénéfices des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) lors du traitement d'une dépression caractérisée chez l'adulte

Les méthodes de l'étude : la recherche de littérature est faite dans PubMed, EMBASE, Medline, PsycINFO sur la période de 1980 à Août 2011.

Les traitements comparés sont :

- escitalopram versus venlafaxine ou versus duloxétine ;

- fluoxétine versus venlafaxine ou versus duloxétine ;
- fluvoxamine versus venlafaxine ou versus duloxétine ;
- paroxétine versus venlafaxine ou versus duloxétine ;
- sertraline versus venlafaxine ou versus duloxétine
- duloxétine versus venlafaxine.

Les critères d'inclusion sont :

- essai contrôlé randomisé d'une durée minimale de 6 semaines qui compare directement 2 médicaments antidépresseurs
- essais randomisé contrôlé avec des comparaisons indirectes

La sélection des études est faite par deux auteurs et l'extraction des données par trois auteurs.

À partir de 1 508 articles identifiés, 1 234 sont exclus pour langue autre que l'anglais (n=7) ; durée de suivi trop courte (n=10) ; population inadaptée (n=264) ; pas d'évaluation du critère d'intérêt (n=281) ; schéma d'étude inadapté (n=474) ; mauvaise qualité (n=79). Finalement, parmi 234 sélectionnées, les 93 études (incluant plus de 20 000 participants) retenues pour les analyses, fournissent des résultats pour 40 des 78 comparaisons possibles des antidépresseurs concernés (ISRS et ISRNA).

Les auteurs font une méta-analyse par comparaison mixte (6 comparaisons de médicament à médicament sont possibles) ou une comparaison par traitement mixte (comparaisons directes et indirectes entre 2 médicaments).

L'efficacité est jugée sur la réponse (critère principal).

Pour l'acceptabilité et la tolérance, les auteurs font une revue de littérature et pas une méta-analyse.

<u>Résultats</u>

Efficacité : la probabilité de réponse sous venlafaxine est significativement plus élevée que sous fluoxétine (5 études, 1 197 patients OR=1,47 IC95 % 1,16-1,86).

Le bénéfice supplémentaire de venlafaxine *versus* fluoxétine est modeste. La moyenne de patients répondant au traitement est de 65 % sous venlafaxine *versus* 60 % sous fluoxétine.

Concernant les résultats de la méta-analyse, la réduction du score de *Hamilton Depression scale* est supérieure de 1,30 sous venlafaxine *versus* fluoxétine mais non significative (IC95 %= 0,32 - 2,92).

La probabilité de réponse sous escitalopram est plus faible que sous duloxétine (OR= 0,74 IC95 % (0,56-0,98).

Il n'y a pas d'autre différence d'efficacité entre les ISRS *versus* les ISRNA (tableau 17).

Tableau 17. Résultats de méta-analyses comparant la réponse au traitement d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) évaluant la réponse au traitement, d'après Gartlehner *et al.,* 2011 (60)

	Rapport de Cote (IC95 %)	Type d'études
ISRS *versus* ISRNA		
Citalopram *vs* duloxétine	0,58 (0,30-1,27)	MTC de 0/64 essais *
Citalopram *vs* venlafaxine	0,74 (0,38-1,65)	MTC de 1/63 essais *
Escitalopram *vs* duloxétine	0,74 (0,56-0,98)	MTC de 3/61 essais *
Escitalopram *vs* venlafaxine	0,93 (0,67-1,33)	MTC de 2/62 essais

	Rapport de Cote (IC95 %)	**Type d'études**
Fluoxétine *vs* duloxétine	1,13 (0,87-1,46)	MTC de 1/63 essais
Fluoxétine *vs* venlafaxine	1,47 (1,16-1,86)	MA de 5 essais comparant les 2 médicaments
Fluvoxamine *vs* duloxétine	0,62 (0,28-1,64)	MTC de 0/64 essais
Fluvoxamine *vs* venlafaxine	0,78 (0,35-2,13)	MTC de 0/64 essais
Paroxétine *vs* duloxétine	0,93 (0,72-1,22)	MA de 5 essais comparant les 2 médicaments
Paroxétine *vs* venlafaxine	1,07 (0,72-1,44)	MTC de 3/61 essais *
Sertraline *vs* duloxétine	0,93 (0,70-1,20)	MTC de 0/64 essais *
Sertraline *vs* venlafaxine	1,17 (0,89-1,53)	MTC de 3/61 essais *
ISRNA *versus* ISRNA		
Duloxétine *versus* venlafaxine	1,25 (0,92-1,74)	MTC de 0/64 essais

OR : *Odds Ratio* ; un OR>1 est en faveur du médicament B dans A vs B ; ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; ISRNA : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; MA : méta-analyse ; avec comparaisons directes des 2 médicaments MTC : Mixed treatment comparison* Le 1[er] chiffre est le nombre d'essais comparant directement 2 médicaments; le second chiffre est le nombre d'études supplémentaires utilisées pour réaliser la MTC,

Conclusion : Les auteurs concluent que les preuves actuelles ne permettent pas de recommander particulièrement un antidépresseur de seconde génération sur la base d'une différence d'efficacité. Les différences dans le début d'action et les effets indésirables peuvent être pris en compte lors du choix d'un médicament antidépresseur.

La méta-analyse mixte est une alternative statistique théoriquement pertinente mais qui a des critères de validité exigent (homogénéité, similarité, cohérence entre comparaison directes et indirectes).

Les auteurs relèvent que les comparaisons indirectes sont un outil complémentaire de comparaisons directes ce qui n'est pas le cas ici puisque ici il s'agit quasiment uniquement de comparaisons indirectes.

L'hétérogénéité des études incluses pour évaluer la tolérance (essai randomisé et études observationnelles) est source de biais et ne permet pas d'évaluer la tolérance sur les critères pertinents habituels d'arrêt de traitement ou d'arrêt de traitement pour effet indésirable. Les résultats de cette méta-analyse doivent être considérés comme potentiellement influencés par de nombreux biais.

Revue systématique de de Silva et Hanwella en 2012 (61)

Cette méta-analyse incluant 25 essais contrôlés randomisés compare lors d'une dépression caractérisée, venlafaxine à d'autres antidépresseurs :

- citalopram (2 essais ; 547 sujets) ;
- escitalopram (2 essais ; 483 sujets) ;
- fluoxétine (14 essais ; 3669 sujets) ;
- paroxétine (4 essais ; 663 sujets) ;
- sertraline (3 essais ; 468 sujets) ;
- inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (25 essais ; 5 858 sujets).

Les méthodes de l'étude : la stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu'à 2010, à partir des bases *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Pubmed, PsycINFO et EMBASE.

Les critères d'inclusion sont : essai contrôlé randomisé, quel que soit la langue de publication, comparant venlafaxine *versus* ISRS pour le traitement à la phase aigüe d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte.

La sélection des études et l'extraction des données est faite par deux auteurs.

À partir de 133 articles identifiés, 107 sont exclus : essai ouvert (n=24) ; essai non randomisé contrôlé (n=20) ; utilisation d'une potentialisation (n=20) ; diagnostic autre qu'une dépression caractérisée (n=42) ; données inadéquates (n=1).

L'efficacité est jugée sur :

- la réponse au traitement (c'est une réduction ≥ 50 % du score de *Hamilton Dépression Rating Scale* (HAM-D) ou du *Montgomery and Asberg Depression Scale* (MADRS) ;
- la rémission (c'est un score de HAMD ≤ 8 ou ≤ 7 ou MADRS ≤ 8-12) ;
- la tolérance est jugée sur le nombre de patients qui ont arrêté le traitement pour effet indésirable.

Les méta-analyses font des comparaisons directes (venlafaxine *versus* autre anti dépresseur). L'hétérogénéité des études jugée sur la statistique I2. Les odds ratios (OR) sont estimés avec un modèle statistique à effets aléatoire.

Résultats : les 26 études retenues incluent 5 858 sujets, 3 185 sous venlafaxine, âgés en moyenne de 43,3 ans et 2 673 sous ISRS. À l'inclusion, le score moyen au *Montgomery and Asberg Depression scale* (MADRS) est de 29,8 dans le groupe venlafaxine *versus* 30,1 dans le groupe ISRS.

Dans ces études réalisées en ambulatoire (n=19) ou en hospitalisation (n=6), les échantillons varient de 28 à 382, la durée de suivi est 4 semaines (n=1), 6 semaines (n=4), 8 semaines (n=10), 10 semaines (n=1), 12 semaines (n=7) ou 24 semaines (n=2).

La taille des échantillons des méta-analyses varie de 219 à 5 858 et l'hétérogénéité maximale des études est de 61 %.

Efficacité :

- une réponse au traitement est plus fréquente sous venlafaxine versus ISRS 25 études publiées incluses, (OR=1,17 IC95 %=1,03-1,34 p=0,02 ; nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse= 18) ;
- une rémission n'est pas plus fréquente sous venlafaxine versus ISRS (24 études OR=1,15 IC 95 %=1,0 -1,28 p=0,05 ; nombre de sujets à traiter pour obtenir une rémission = 28) ;
- comparée aux ISRS individuellement, la réponse au traitement est plus fréquente sous venlafaxine versus fluoxétine (OR=1,28 IC95 %=1,05-1,55 p=0,01).

Les analyses incluant des études non publiées sont en faveur de venlafaxine avec une réponse au traitement plus fréquente *versus* ISRS (13 études ; OR=1,17 IC95 %=1,05-1,31 p=0,005) ou *versus* fluoxétine (OR=1,23 IC95 %=1,05-1,45 p=0,009) et une rémission plus fréquente sous venlafaxine *versus* ISRS (7 études ; OR=1,14 IC95 %=1,02-1,27 p=0,02).

Tolérance : Il n'y a pas de différence, toute cause d'arrêt du traitement, dans les arrêts du traitement sous venlafaxine *versus* ISRS (24 études, OR=1,10 IC95 %=0,97-1,25 p=0,15). Cependant, les arrêts de traitement dus aux effets indésirables sont plus fréquents sous venlafaxine que sous ISRS (OR=1,41 IC95 %=1,10 -1,79 p=0,006).

Commentaires : Les études utilisées pour la revue avaient été dans leur grande majorité sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant le venlafaxine (19/26 études) ce qui constitue une source de biais. Les critères de jugement de l'efficacité ne sont pas clairement définis en termes de délai de survenue alors que les études ont des durées de suivi variés (4 à 24 semaines), ont parfois inclus des patients ayant une dépression résistante (4 études) et que le délai de survenue d'efficacité est une information clinique essentielle.

L'estimation du nombre de sujet à traiter pour évaluer uniquement l'efficacité (pas de façon conjointe la tolérance) et l'inclusion d'études non publiées pour lesquelles il n'y a pas de transparence pour leur sélection sont d'autres biais possibles en faveur de venlafaxine.

Vu les différences de taille des échantillons des méta-analyses, il n'est pas possible de considérer que ces différentes comparaisons de venlafaxine *versus* un autre antidépresseur sont équitables. C'est une méta-analyse de niveau de preuve 4.

Conclusion sur l'étude

Les auteurs concluent que la relative supériorité de venlafaxine sur les ISRS a une importance clinique même si la différence est faible. Cependant un taux plus élevé de patients qui arrêtent venlafaxine en raison des effets indésirables constitue un inconvénient.

il n'est pas possible de conclure sur une différence d'efficacité entre venlafaxine par rapport aux autres ISRS à court terme en raison des très nombreux biais présents dans cette revue systématique : études utilisées avaient été dans leur grande majorité sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant le venlafaxine, critères d'efficacité pas clairement définis en termes de délai de survenue (alors que les études ont des durées de suivi variées), estimation du nombre de sujet à traiter pour évaluer uniquement l'efficacité (pas de mamiére conjointe à la tolérance), absence de transparence pour la sélection d'études non publiées utilisées dans la revue, différences de taille des échantillons des méta-analyses, inclusion de patients ayant une dépression résistante).

► Conclusion

Conclusion sur les revues systématiques

Aucune des revues systématiques ne permet de démontrer une différence significative d'efficacité entre les antidépresseurs évalués à court terme. Les différences observées sur les critères principaux dans les revues ne peuvent pas être prises en compte en raison des nombreux biais et limites qu'elles présentent.

Compte tenu des biais et des limitations des études utilisées (durées de suivi trop court, effectifs très faibles etc.), les effets secondaires constatés dans ces revues, sont à évaluer avec précautions.

Une méta-analyse *Cochrane* (57) ne montre pas de différence d'efficacité (réponse au traitement et rémission à 6-12 semaines) de duloxétine *versus* celle d'ISRS (escitalopram, fluoxétine, paroxétine) ou d'un autre IRNA (venlafaxine). Cependant la duloxétine a une tolérance (arrêt de traitement pour effet indésirable) plus mauvaise que l'escitalopram (OR=2,31 p=0,001) ou que la venlafaxine (OR= 1,93 p=0,004). Duloxétine et paroxétine ne sont pas différents pour l'efficacité ni pour la tolérance.

Une méta-analyse (61), montre que venlafaxine comparée à un groupe d'ISRS (citalopram ou escitalopram ou fluoxétine ou paroxétine ou sertraline) a une réponse au traitement (OR=1,17 p=0,02) et une rémission plus fréquente (OR=1,13 p=0,05).

Cette différence en faveur de venlafaxine *versus* chacun de ces ISRS est retrouvée uniquement pour une réponse au traitement *versus* la fluoxétine (OR=1,28 p=0,01). La tolérance (arrêt de traitement pour effet indésirable) de la venlafaxine est plus mauvaise que celle de ce groupe d'ISRS (OR=1,41 p=0,006).

Une méta-analyse *Cochrane* (58), ne montre pas de différence d'efficacité (réponse au traitement à 1-4 semaines, à 6-12 semaines, rémission) ni de différence de tolérance (arrêt de traitement, nombre de patients ayant un effet indésirable) pour le milnacipran *versus* celles d'ISRS considérés en un seul groupe ou individuellement (citalopram ou escitalopram ou fluoxétine ou paroxétine ou sertraline).

Comparé aux TCA, la réponse au traitement à 6-12 semaines est moins fréquente sous milnacipran *versus* clomipramine (OR=0,45 p=0,045).

La tolérance de milnacipran est supérieure à celle d'un groupe de TCA (imipramine ou clomipramine ou amitriptyline) avec une sortie d'étude pour effet indésirable moins fréquente (OR=0,55 p=0,007) et un nombre plus faible de patients qui ont un effet indésirable sous milnacipran *versus* imipramine (OR=0,43 p=0,0001) ou *versus* amitriptyline (OR=0,23 p<0,00001).

Une méta-analyse (59), basée sur des comparaisons directes et indirectes montre une rémission plus fréquente sous IRSNA *versus* placebo (OR=2,10 IC95 %=1,53-2,88). Les autres comparaisons IRSNA *versus* un antidépresseur (ISRS, TCA, IMAO, antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques) ne montrent pas de différence d'efficacité ni de tolérance.

Une méta-analyse incluant (60) est basée sur des comparaisons directes et indirectes de chacun de ces ISRS (escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) *versus* chacun de ces IRSNA (venlafaxine, duloxétine) ou de ces IRSNA entre eux. Elle montre une réponse au traitement plus fréquente sous venlafaxine *versus* fluoxétine (OR=1,47 IC95 %=1,16-1,86) ou moins fréquente sous duloxétine *versus* escitalopram (OR=0,74 IC95 %=0,56-0,98). La tolérance n'est pas évaluée dans cette publication et les auteurs concluent que les ces résultats ne sont pas suffisants pour recommander particulièrement un ISRS ou un IRSNA.

Conclusion du groupe de travail

Les IRSNA comme les ISRS sont des antidépresseurs recommandés en première intention. Ils ont une meilleure tolérance et une meilleure sécurité d'emploi globale (moins de conséquences en cas de surdosage) comparée à celles des antidépresseurs tricycliques et des IMAO.

À ce jour, en cas de surdosage le risque létal des IRSNA parait supérieur à celui des ISRS.

Aucune des revues systématiques ne permet de démontrer une différence significative d'efficacité entre les antidépresseurs évalués à court terme.

Remarque importante :

Il est recommandé de consulter des sites de référence tels que le site de l'ANSM pour les effets indésirables les contre-indications, les précautions d'emploi des antidépresseurs.

Les effets indésirables les plus communs des IRSNA sont similaires à ceux des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Les IRSNA sont également plus souvent associés à des effets indésirables qui reflètent l'activité noradrénergique, incluant une augmentation de la pression artérielle.

Le risque d'hypertension artérielle est plus élevé avec la venlafaxine à une dose supérieure à 150 mg/j qu'avec la duloxétine à une dose variant de 60 à 120 mg/j.

Il est recommandé de mesurer la pression artérielle avant et lors d'un traitement par IRSNA.

Il est à noter qu'en cas comorbidité de pathologie hépatique chronique et/ou d'une consommation élevée d'alcool, la duloxétine ne doit pas être prescrit.

Un arrêt brutal des IRSNA doit être évité autant que possible.

IRSNA et interactions médicamenteuses :

Les ISRNA ont un potentiel d'interaction médicamenteuse minimum ou faible pour la venlafaxine et modéré pour la duloxétine.

1.1.3 Les imipraminiques

► Introduction

Pour répondre à cette question ont été sélectionnées :

7 recommandations :

- de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2016 et 2013 (5, 55) ;
- de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) en 2015 (6) ;
- de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
- de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2011 (62) ;
- de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) en 2011 (56) ;
- de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2010 (4) ;
- de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2006 (17).

2 revues systématiques *Cochrane* :

- Leucht *et al.* en 2012 (63) ;
- Guaiana *et al.* en 2007 (64).

1 revue systématique non *Cochrane :*

- Linde *et al.* en 2015 (59) ;

2 méta-analyses n'ont pas été retenues dans l'argumentaire car :
- la méta-analyse d'Arroll *et al.* en 2009 pour TCA *versus* placebo pour le diagnostic de dépression caractérisée inclut seulement 2 essais avec un total de 235 participants (46)
- la méta-analyse d'Arroll *et al.* en 2005 (65) sur 10 essais de TCA seuls 2 essais concernent la dépression caractérisée et les résultats très succincts.

► Recommandations

L**es recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement*** (ICSI) (5, 55). Ces recommandations en 2016 et 2013 indiquent :

- Efficacité : la littérature supporte clairement l'efficacité des tricycliques lors d'une utilisation en dehors des essais cliniques.
- Tolérance : en raison des effets secondaires associés aux tricycliques, ils sont moins fréquemment utilisés comme des médicaments de 1re ligne ;
- Les amines tricycliques secondaires (nortriptyline) causent moins d'hypotension orthostatique et de sédation que les amines tricycliques tertiaires (amitriptyline) ;
- Les tricycliques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui ont des problèmes cardiaques ou les patients avec de potentielles interactions médicamenteuses ;
- Une surveillance des taux sanguins et électrocardiographique peut être conseillée.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations en 2015 indiquent que les antidépresseurs tricycliques anciens doivent généralement être réservés aux situations d'échec des antidépresseurs de 1re ligne (recommandation de grade D).

Efficacité : les études faisant des comparaisons directes suggèrent un vraisemblable léger avantage pour clomipramine et d'autres antidépresseurs (venlafaxine, escitalopram, sertraline). Cependant l'ampleur de cet effet est vraisemblablement faible avec un nombre élevé de sujets à traiter pour observer un effet. Chez les patients pour lesquels un maximum d'efficacité est requis (par exemple les patients sévèrement malades ou ceux qui sont résistants au traitement), les différences peuvent être plus significatives.

Pour les dépressions caractérisées avec des symptômes atypiques, imipramine, apparaît moins efficace que phénelzine (niveau de preuve I). Les preuves sont limitées voir absentes pour pouvoir démontrer une différence d'efficacité entre les autres antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la mono amine oxydase, les ISRS et le moclobémide (niveau de preuve II).

Il n'y a pas de preuves solides pour un effet cliniquement important lié au sexe pour la réponse à différents antidépresseurs, bien que les jeunes femmes puissent tolérer moins bien les tricycliques.

Interactions médicamenteuses, tolérance et sécurité

Les tricycliques et les inhibiteurs de la mono amine oxydase (IMAO) sont les antidépresseurs qui ont le potentiel d'interactions médicamenteuses le plus élevé.

Les antidépresseurs tricycliques sont moins bien tolérés que les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine lorsqu'ils sont évalués par l'arrêt du traitement dans les essais contrôlés randomisés, bien que ces différences sont faibles.

Il y a des différences significatives dans les profils des effets indésirables entre les antidépresseurs (niveau de preuve I-II) pour :

- les IRSNA et les ISRS (effets gastro intestinaux, stimulants et sexuels) ;
- les tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (effets antimuscariniques, étourdissements, hypersudation) ;
- la mirtazapine (sédation et prise de poids).

Un traitement antidépresseur n'est pas en général associé à un risque accru de suicide (niveau de preuve I) et les études « *écologiques* » trouvent qu'il est associé à une baisse du taux de suicide (niveau de preuve II).

Ces recommandations indiquent quelques différences de fréquence des effets indésirables de clomipramine, amitriptyline, dosulépine, imipramine, maprotiline (Tableau 18 ci-dessous).

Tableau 18. Profil de tolérance et létalité en cas d'overdose d'antidépresseurs tricycliques, d'après les recommandations de la *British Association for Psychopharmacology*, 2015 (6)

	Clomipramine	Amitriptyline, dosulépine	Imipramine	Maprotiline
Effets indésirables				
Effets relativement fréquent ou intense	Anti cholinergiques* Sédation Hypotension orthostatique Troubles sexuels	Anti cholinergiques* Sédation Hypotension orthostatique Troubles sexuels Prise pondérale	Anti cholinergiques*	Anti cholinergiques* Sédation Prise pondérale
Effets possibles ou modérément intense	insomnie	Troubles sexuels	Sédation Insomnie/agitation Troubles sexuels	Troubles sexuels
Effets absent ou rare	-	insomnie	Nausées/gastro intestinaux	
Effets spécifiques	-	-	-	épileptogène
Inhibition des enzymes hépatiques	Rare, absent ou faible	Rare, absent ou faible	Rare, absent ou faible	Inconnu, données insuffisantes
Létalité en cas d'overdose	modérée	élevée	élevée	élevée

*symptômes fréquemment causés par un blocage des récepteurs muscariniques incluant sécheresse buccale, vision trouble, hypersudation, constipation et rétention urinaire. Cependant l'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes peut être causée par d'autres mécanismes et n'implique pas nécessairement que les médicaments sont liés aux récepteurs muscariniques

Les tricycliques et les inhibiteurs de la mono amine oxydase sont les antidépresseurs qui ont une toxicité et un potentiel de létalité plus élevé en cas d'overdose que les inhibiteurs sélectifs de la

recapture de la sérotonine et que les plupart des autres nouveaux antidépresseurs. Cependant, il y a des différences dans les sous-groupes. Lofépramine a une faible toxicité et clomipramine et venlafaxine ont une toxicité intermédiaire (niveau de preuve II).

Ces recommandations présentent les résultats d'une étude qui comparent les antidépresseurs sur leur index relatif de toxicité (index d'intoxication par million de prescription) par rapport à amitriptyline et montre que dosulépine et doxépine ont la toxicité la plus élevée (tableau x ci-dessous)

Tableau 19. Index de toxicité relative des antidépresseurs, selon Hawton *et al.*, 2010, rapporté dans les recommandations de la *British Association for Psychopharmacology*, 2015 (6).

	Ratio de taux (IC95 %)	Index de toxicité relative*
Tricycliques		
Amitriptyline	8,6 (7,8 - 9,5)	1,0
Clomipramine	12,5 (8,9 -17,0)	1,4
Dosulépine	23,3 (21,4 - 25,2)	2,7
Doxépine	22,5 (8,3 -18,9)	2,6
Imipramine	12,8 (8,3 - 18,9)	1,5
Nortriptyline	11,0 (3,6 - 25,5)	1,3
Trimipramine	14,2 (7,8 - 24,3)	1,7
Les 7 tricycliques	13,8 (13,0 -14,7)	1,6
Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline : venlafaxine	2,5 (2,0 - 3,1)	0,29
Mirtazapine	1,9 (1,1 - 2,9)	0,22
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine		
Citalopram	1,1 (0,8-1,4)	0,12
Fluoxétine	0,3 (0,2 -0,5)	0,03
Fluvoxamine	0	0
Paroxétine	0,3 (0,1 -0,5)	0,03
Sertraline	0,4 (0,2 -0,5)	0,05
Les 5 ISRS	0,5 (0,4 -0,7)	0,06

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15). Ces recommandations indiquent en 2012 :

Un traitement est recommandé en 1re intention lorsqu'il offre un bon équilibre entre l'efficacité, la tolérance et la validation clinique. Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés comme médicaments de deuxième intention, pour des raisons de tolérance et d'innocuité.

Comparativement à d'autres antidépresseurs d'usage courant, qui sont aussi efficaces et qui sont recommandés en soins de 1re ligne, les antidépresseurs tricycliques sont associés à un risque plus élevé de surdosage.

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (62). Ces recommandations en 2011 indiquent en ce qui concerne les tricycliques et en prenant l'amitriptyline comme exemple :

L'amitriptyline, ainsi que d'autres antidépresseurs tricycliques sont des antidépresseurs figurant dans le formulaire de l'OMS et également sur la liste modèle OMS des médicaments essentiels. Choisir un antidépresseur dans le formulaire national ou celui de l'OMS.

Effet secondaires graves (ils sont rares) : arythmie cardiaque.

Personnes ayant une maladie cardio-vasculaire : ne pas prescrire d'antidépresseur tricyclique à de personnes présentant un risque grave d'arythmie cardiaque ou ayant eu récemment un infarctus du myocarde.

Dans tous les cas de pathologie cardio-vasculaire, prendre la tension artérielle avant de prescrire un tricyclique et guetter l'apparition d'une hypotension orthostatique une fois que la personne a débuté son traitement par tricyclique.

Les effets secondaires courants sont : hypotension orthostatique (risque de chute), sécheresse buccale, constipation, difficultés à uriner, vertiges, vision floue et sédation. La plupart s'estompent au bout de quelques jours ; aucun n'est permanent.

Faire attention :

- au risque de passage à la manie, en particulier chez les personnes présentant un trouble bipolaire ;
- à une diminution de la capacité de pratiquer certaines tâches complexes (conduite par exemple), prendre des précautions jusqu'à ce que la personne soit habituée au médicament ;
- au risque d'auto agression (médicament létal en cas d'overdose) ;
- à une moindre efficacité et effet sédatif plus fort chez les consommateurs réguliers d'alcool.

Le délai de réponse après la mise en route du traitement à la dose adéquate est de 4 à 6 semaines

Les symptômes en rapport avec la douleur et le sommeil ont tendance à s'améliorer en quelques jours.

Personnes âgées : les tricycliques sont dans la mesure du possible à éviter, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine devant être choisis en priorité.

Surveiller attentivement l'apparition éventuelle d'effets secondaires. Prendre en compte le risque important d'interaction médicamenteuse.

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56). Ces recommandations indiquent en 2011 :

Les antidépresseurs tricycliques sont considérés comme des traitements de 2e ou 3e ligne.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4). Ces recommandations en 2010 indiquent :

Pour l'efficacité des tricycliques : les tricycliques (amitriptyline, nortriptyline, proptriptyline, imipramine, desipramine, doxépine et trimipramine) sont des traitements efficaces pour la dépression caractérisée et leur efficacité est comparable à celle d'autres antidépresseurs incluant les ISRS, IRSNA et les inhibiteurs de la mono amine oxydase A.

L'efficacité des sous-classes des tricycliques (amines secondaires ou amines tertiaires) apparaît être comparable.

Les tricycliques peuvent être particulièrement efficaces dans certaines populations, tels que les patients hospitalisés. L'hypothèse conventionnelle est que cet avantage est expliqué par la supériorité des tricycliques (*versus* ISRS) parmi les sous-groupes de patients ayant une mélancolie ou une dépression plus sévère, parce que cette supériorité n'a pas été documentée dans les études concernant des patients ambulatoires, moins sévèrement malades.

Les effets indésirables des tricycliques :

Les effets indésirables cardiovasculaires incluant les arythmies peuvent être problématiques avec un traitement par tricyclique.

Par conséquent un électrocardiogramme prétraitement est indiqué pour les patients avec des facteurs de risque cardiaque significatifs et chez les patients d'âge > 50 ans.

Les tricycliques agissent de façon similaire à des médicaments antiarythmique de classe Ia tels que la quinidine, disopyramide et procanamide. Par conséquent, l'association de tricycliques

avec un autre médicament antiarythmique peut avoir un effet additif toxique sur la conduction cardiaque.

Les patients qui ont une arythmie ventriculaire prenant un médicament antiarythmique qui nécessitent un traitement par tricyclique doivent avoir une surveillance médicale attentive. Les patients qui ont un allongement du QT préexistant ou induit par un médicament sont prédisposés à développer une tachycardie ventriculaire.

Outre les arythmies, d'autres effets indésirables cardiaques sont possibles, incluant une tachycardie ou une hypotension orthostatique.

Parmi les tricycliques, la nortriptyline peut être moins contributif à des modifications de la pression artérielle. Une orthostase préexistante, un traitement antihypertenseur, une déshydratation et une déplétion sodée volontaire ou résultats d'un traitement diurétique peut contribuer à une hypotension orthostatique symptomatique sous tricycliques ;

En l'absence de contre-indication médicale, les patients avec une hypotension orthostatique doivent maintenir une consommation liquidienne adéquate et être prévenus contre une restriction sodée alimentaire extrême.

Les effets indésirables Anticholinergiques : tous les tricycliques ont des effets antimuscariniques.

Les amines tertiaires tricycliques produisent le plus d'effets indésirables anticholinergiques alors que les amines secondaires (desipramine et nortriptyline) ont moins d'activité antimuscarinique.

Bien que des patients puissent avoir un certain degré de tolérance aux effets indésirables anticholinergiques, ces symptômes peuvent nécessiter un traitement s'ils entrainent un dysfonctionnement substantiel et interfèrent avec l'adhésion du patient.

Les antidépresseurs avec des effets indésirables anticholinergiques doivent être évités chez les patients qui ont une altération cognitive, un glaucome à angle fermé ou une hypertrophie prostatique.

Les tricycliques peuvent altérer la mémoire et l'attention et même précipiter un délire anticholinergique, particulièrement chez les patients âgés, médicalement compromis ou prenant un autre médicament anticholinergique. De tels états confusionnels peuvent être un signal d'un taux sanguin de tricyclique élevé et peut être amélioré en réduisant la dose.

Des patients peuvent développer un certain degré de tolérance des effets indésirables anticholinergiques. Ces symptômes peuvent nécessiter un traitement s'ils causent un dysfonctionnement significatif ou interfèrent avec l'adhésion du patient au traitement.

Sédation : en général les amines tertiaires induisent plus de sédation alors que les amines secondaires en provoquent moins.

La sédation s'atténue souvent au cours des 1ères semaines de traitement et les patients qui ont peu de difficultés avec cet effet indésirable doivent être encouragés à laisser passer quelque temps avant de changer d'antidépresseur.

Les patients ayant une dépression caractérisée et une insomnie majeure peuvent bénéficier de cette sédation quand leur traitement est administré en une seule dose quotidienne au coucher.

Prise de poids : le degré de la prise de poids semble varier selon le médicament (par exemple plus importante sous amitriptyline et moins importante sous desipramine). Le degré de la prise de poids est souvent dose-dépendante et est potentiellement réversible à l'arrêt du tricyclique.

Neurologiques : les tricycliques peuvent causer des myoclonies.

Ces myoclonies pouvant être un signe de toxicité, le clinicien peut souhaiter vérifier (si disponible) le taux sanguin du tricyclique pour s'assurer qu'il n'est pas excessif.

Si le taux est non toxique et que les myoclonies ne sont pas gênantes pour le patient, le traitement peut être poursuivi sans modification de dose. Si les myoclonies sont problématiques

et que le taux est dans les normes, le patient peut être traité avec du clonazépam à la dose de 0,25 mgx3/j. Une alternative est de modifier le médicament antidépresseur.

En cas d'overdose, les tricycliques peuvent causer des crises d'épilepsie. Certains patients vulnérables peuvent avoir des crises d'épilepsie même à des doses thérapeutiques de tricycliques, spécialement avec clomipramine et maprotiline.

Amoxapine cause également des crises d'épilepsie en cas d'overdose et possède un métabolite actif qui bloque les récepteurs dopaminergiques, ce qui lui confère un risque d'effets indésirables extrapyramidaux et de dyskinésies tardives.

Chutes : les tricycliques sont associés à un risque accru de chutes dans de nombreuses études et de méta-analyses. Le risque relatif de chute semble comparable à celui des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine.

Interactions médicamenteuses : des médicaments qui inhibent, induisent ou sont métabolisés par les enzymes microsomiales hépatiques peuvent interagir avec les tricycliques. Par conséquent, un ajustement des doses peut être nécessaires lors de l'association d'un tricyclique à un médicament avec lequel il y a une interaction.

La possibilité d'avoir des taux sanguins fiables d'antidépresseurs pour guider la dose constitue un avantage pour plusieurs tricycliques par exemple : nortriptyline, amitriptyline, desipramine, imipramine.

Des interactions potentiellement dangereuses, incluant crise hypertensive et syndrome sérotoninergique, peuvent survenir lorsque un tricyclique est associé à un inhibiteur de la mono amine oxydase (IMAO), la norépinephrine ou l'épinéphrine.

Tableau 20. Potentiels traitements des effets indésirables des tricycliques, d'après l'*American Psychiatric Association*, 2010 (4)

Effet indésirable	Traitement*
Cardiovasculaires	
Arythmie Hypotension orthostatique	Éviter chez les patients qui ont une instabilité ou une ischémie cardiaque
Anticholinergiques	
Constipation	Encourager une hydratation adéquate. Ajouter un laxatif mucilagineux
délire	Evaluer d'autres possibles facteurs contributeurs au délire
Sécheresse buccale	Suggérer d'utiliser un chewing-gum sans sucre ou un bonbon
Difficultés urinaires	Ajouter béthanéchol
Troubles visuels	Ajouter des gouttes oculaires de pilocarpine
Neurologiques	
Myoclonies	Ajouter clonazépam
Crise d'épilepsie	Rechercher d'autres étiologies et ajouter un médicament anticonvulsivant si cela est cliniquement indiqué
Sexuels	
	Ajouter sildénafil, tadalafil, buspirone ou bupropion
Autres	
hypersudation	Ajouter un antagoniste α1-adrénergique (exemple : térazosine), un agoniste α2-central (ex: clonidine) ou un anticholinergique (ex : benztropine)
Risque de chute	
Sédation	
Prise de poids	Encourager l'exercice. Obtenir des conseils d'un diététicien. En cas de

Effet indésirable	Traitement*
	modification de l'antidépresseur, envisager une amine secondaire (si un tricyclique est nécessaire) ou un autre antidépresseur avec peu de problèmes de poids (exemple : bupropion)

*l'approche initiale d'un effet indésirable médicamenteux inclut une réduction de la dose ou un arrêt du médicament et la modification pour un autre antidépresseur qui a un profil différent d'effets indésirables. Les traitements inclus sont des mesures additionnelles.

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations indiquent en 2006 :

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les antidépresseurs ISRS, IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs ». Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention.

► Revues systématiques

Méta-analyse *Cochrane* de Leucht *et al.* en 2012 (63)

Une méta-analyse incluant 39 essais contrôlés randomisés compare amitriptyline *versus* placebo ou à l'absence de traitement d'une dépression caractérisée de l'adulte.

Les méthodes de l'étude : la stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu'en 2012, à partir du registre *Cochrane Central Regis-ter of Controlled Trials* (CENTRAL), Medline, Embase, Psychinfo, interrogation des bases de données des essais contrôlés des agences sanitaires américaines, européennes et asiatiques.

Le critère d'inclusion est : essai contrôlé randomisé comparant amitriptyline en monothérapie *versus* placebo ou l'absence de traitement, patient d'âge ≥18 ans, dépression unipolaire caractérisée diagnostiquée avec des critères opérationnels.

La sélection des essais et l'extraction des données sont faites par deux auteurs.

À partir de 504 articles identifiées, 144 sont éligibles, 81 études sont exclues : non utilisation de critères diagnostiques opérationnels (n=38), absence de groupe placebo (n=19) ou de groupe amitriptyline (n=7), revues de littérature (n=10), étude non randomisée (n=3), diagnostic autre qu'une dépression caractérisée>20 % (n=2), enfants (n=1), patients stable (n=1).

L'efficacité est jugée sur la réponse au traitement à 6-12 semaines, le critère principal est une réduction ≥ 50 % du score d'une échelle de dépression.

La réponse précoce (de 1 à 5 semaines de traitement) et la réponse globale (entre 1 et 12 semaines de traitement) sont les critères de jugement secondaires de l'efficacité.

L'acceptabilité et la tolérance sont des critères de jugement secondaires (sortie d'étude, sortie d'études pour inefficacité, sortie d'étude pour effets secondaires).

L'hétérogénéité des études jugée sur la statistique I2 %. C'est une méta-analyse par comparaison directe. Les *odds ratio* (OR) sont estimés avec un modèle à effets aléatoire.

Une recherche de facteurs explicatifs de l'hétérogénéité des résultats des essais est faite à l'aide d'une méta-régression avec estimation de Logs *odds ratios*.

<u>Résultats</u> : les 39 essais retenus incluent un total de 3 509 sujets recrutés en ambulatoire (n=25), en hospitalisation (n=8), en hospitalisation ou en ambulatoire (n=2) ou dans un lieu qui n'est précisé (n=4).

Pour l'efficacité : une réponse au traitement à 6-12 semaines est plus fréquente sous amitriptyline *versus* placebo (OR 2,67, IC95 %=2,21-3,23 ; p<0,0001 ; 18 essais ; 1 987 sujets ; I^2= 0 %). pour le critère principal.

Une réponse au traitement à 1-5 semaines est plus fréquente sous amitriptyline *versus* placebo (OR=2,59 IC95 %=2,03-3,29 ; p<0,00001 ; 13 essais ; 1 241 sujets ; I2= 0 %).

Une réponse au traitement à 1-12 semaines est plus fréquente sous amitriptyline *versus* placebo (OR=2,64 IC95 %=2,28-3,06 ; p<0,00001 ; 31 essais ; 3 228 sujets ; I2= 0 %).

Parmi les facteurs évalués dans la méta régression (année de publication, âge à l'inclusion, dose moyenne d'amitriptyline, durée de l'essai) seuls la sévérité initiale de la dépression et la réponse sous placebo influence l'efficacité d'amitriptyline qui est observée dans les différents essais.

Seule l'amitriptyline est significativement plus efficace (pente 0,05 IC95 %=0,01-0,10 ; p=0,02) dans les essais ou les dépressions étaient initialement les plus sévères selon l'*Hamilton Depression Rating Scale*.

Les pourcentages les plus élevés de réponse au traitement dans le groupe placebo sont associés significativement à une différence plus faible entre l'efficacité d'amitriptyline et celle du placebo (pente -0,02 IC95 %=0,01 à -0,03 ; p=0,05).

Acceptabilité et tolérance :

L'arrêt du traitement pour inefficacité est moins fréquent sous amitriptyline *versus* placebo (OR=0,20 IC95 %=0,14-0,28; p<0,0001 ; 19 essais; 2017 participants ; I2=7 %).

L'arrêt du traitement pour effet indésirable est plus fréquent sous amitriptyline (OR=4,15 IC95 %=2,71-6,35 p<0,0001 ; 19 essais ; 2174 sujets ; I2= 28 %).

L'amitriptyline cause également plus d'effets anticholinergiques : tachycardie, vertige, nervosité, sédation, tremblements, dyspepsie, dysfonctionnement sexuel et prise de poids.

<u>Commentaires</u> :
Cette méta-analyse comporte plusieurs biais notamment les d'essais pour lesquels il y a des imprécisions concernant les méthodes de randomisation, de maintien de l'aveugle, les raisons de sortie d'étude.

L'hétérogénéité des essais porte également sur les analyses statistiques qui n'ont pas toujours été effectuées en intention de traiter, des paramètres rapportés de manière inconstante. Les auteurs estiment que plus de 50 % des essais sont à risque élevé de comporter un biais de rapport. Un possible biais de publication n'est pas non plus exclu par les auteurs même si aux analyses de sensibilité les résultats sont globalement stables.

<u>Conclusion</u> :
Les auteurs concluent que l'amitriptyline est un antidépresseur efficace mais qu'il est également associé à de nombreux effets indésirables. Le degré de la réponse au placebo et la sévérité initiale de la dépression peuvent modérer les différences d'efficacité entre amitriptyline et placebo.

Cette méta-analyse comporte de nombreux biais qui limitent la validité de ces résultats issus d'essais de très faible qualité méthodologique (analyses statistiques qui n'ont pas toujours été effectuées en intention de traiter, biais de publications etc).

Le résultat d'une supériorité de l'amitriptyline plus marquée en cas de dépression initialement plus sévère n'est pas suffisamment documenté par rapport au potentiel impact clinique de cette information.

Méta-analyse *Cochrane* de Guaiana *et al.* en 2007 (64)

Une méta-analyse incluant 194 essais contrôlés randomisés compare amitriptyline *versus* des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou tri ou tétracyclique (TCA) :

- fluoxétine (7 essais, 490 sujets) ;
- paroxétine (10 essais, 1 071 sujets) ;
- citalopram (2 essais, 416 sujets) ;
- un groupe ISRS constitué de fluoxétine, paroxétine, citalopram, fluvoxamine, sertraline (20 essais, 2 046 sujets) ;
- amoxapine (11 essais, 601 sujets) ;
- doxépine (8 essais, 331 sujets) ;
- imipramine (9 essais, 578 sujets) ;
- maprotiline (12 essais, 683 sujets) ;
- un groupe TCA constitué de : amineptine, doxépine, dosulépine, imipramine, maprotiline, trimipramine et d’autres molécules non commercialisées en France (84 essais, 5 376 sujets) ;
- le groupe ISRS ou TCA (104 essais, 7 422 sujets).

Les méthodes de l’étude : la stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu’en 2005, à partir du registre *Cochrane Central Regis-ter of Controlled Trials* (CENTRAL).

Le critère d’inclusion est : essai contrôlé randomisé comparant amitriptyline *versus* un antidépresseur TCA ou *versus* un ISRS, diagnostic de dépression sans restriction sur les critères utilisés pour ce diagnostic.

L’extraction des données est faite par deux auteurs. À partir de 277 études identifiées, 33 sont exclues : absence de données d’efficacité/tolérance (n=26) ou autres raisons (n=7).

L’efficacité est jugée sur la réponse au traitement (défini comme étant le nombre de patients qui répondent au traitement lors de l’analyse en intention de traiter) et la moyenne des scores à l’inclusion et à la fin de l’étude d’une échelle de dépression (Hamilton, Montgomery And Asbery, ou autre échelle. les auteurs ne donnent aucune information sur la précision du critère principal ou secondaire, ou sur le délai de réponse. La tolérance est jugée sur la sortie d’étude et le nombre de sujets ayant un effet indésirable.

L’hétérogénéité statistique des études est jugée sur I2. Les *odds ratios* (OR) sont estimés avec un modèle à effets aléatoire.

Les méta-analyses font des comparaisons directes :

Amitriptyline *versus* ISRS considérés individuellement (fluoxétine, paroxétine, citalopram) ou en un groupe (fluvoxamine, sertraline en plus de ceux cités précédemment).

Dans ces méta-analyses le nombre d’essais varie de 2 à 17 avec un total de 20 essais, 2 046 participants pour l’efficacité et 46 essais, 5 770 participants pour la tolérance.

Amitriptyline *versus* TCA considérés individuellement (amineptine, doxépine, dosulépine, imipramine, maprotiline, trimipramine) ou en un groupe (incluant en plus de ceux précédemment cités d’autres molécules non commercialisées en France).

Dans ces méta-analyses le nombre d’essais varie de 2 à 18 avec un total de 84 essais, 5 376 sujets pour l’efficacité et 113 essais, 9 156 sujets pour la tolérance.

<u>Amitriptyline *versus* ISRS ou TCA. Résultats</u> :

Les 194 essais retenus comparent amitriptyline *versus* un tri ou tétracyclique (n=147) ou *versus* un ISRS. L’amitriptyline est parfois associée à perhénazine (n=6) ou à chlordiazepoxide (n=2).

Les patients sont recrutés en ambulatoire (n=70), hospitalisation de psychiatrie (n=54), hospitalisation ou ambulatoire (n=27), médecine générale (n=24) ou dans un lieu qui n’est pas clairement indiqué (n=19).

Les auteurs indiquent que la majorité des essais ont inclus des patients ayant une dépression caractérisée et que certains ont inclus des patients ayant un trouble bipolaire (n=5), un trouble anxio-dépressif (n=6) ou une dysthymie (n=2).

Efficacité : il n'a pas été observé de différence de réponse au traitement entre amitriptyline et les ISRS.

Les comparaisons *versus* TCA ou *versus* le groupe ISRS ou TCA montrent une réponse au traitement plus fréquente sous amitriptyline :

- pour amitriptyline *versus* imipramine l'OR est de 1,71 (IC95 %=1,20-2,43 ; p=0,002 ; 9 essais ; 578 sujets ; I2=14 %) ;
- pour amitriptyline *versus* ISRS ou TCA l'OR est de 1,12 (IC95 %=1,02-1,23 ; p=0,02 ; 104 essais ; 7 422 sujets ; I2=14,4 % ; nombre de patients à traiter pour un effet bénéfique = 50) ;
- en hospitalisation, une réponse au traitement est plus fréquente uniquement pour amitriptyline *versus* TCA (OR=1,20 IC95 %=1,02-1,42 ; nombre de patients à traiter pour un effet bénéfique = 24).

Pour les autres comparaisons il n'y a pas de différence de réponse au traitement.

En ambulatoire, il n'y a pas de différence de réponse au traitement entre amitriptyline *versus* TCA (OR=0,98 IC95 %=0,81-1,17), ou amitriptyline *versus* ISRS (OR=1,08 IC95 %=0,86-1,35) ou amitriptyline *versus* ISRS ou TCA (OR=1,01 IC95 %=0,88-1,17 ; nombre de patients à traiter pour un effet bénéfique = 200).

Tolérance : pour ISRS *versus* amitriptyline, les sorties d'étude sont moins fréquentes globalement sous ISRS et spécifiquement uniquement sous citalopram.

Les effets indésirables sont moins fréquents globalement sous ISRS et spécifiquement sous citalopram et paroxétine (tableau ci dessous).

Tableau 21. Résultats de méta-analyses comparant la tolérance d'antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) *versus* amitriptyline, d'après Guaiana *et al.*, 2007 (64)

Critères	OR (IC95 %) p	Méta-analyse
Sortie d'étude ISRS vs amitriptyline Citalopram vs amitriptyline	 0,84 (0,75-0,95) p<0,0001 0,65 (0,55-0,78) p<0,0001	 46 essais, 5770 sujets, I2=15 % 3 essais ; 460 sujets ; I2= 65 %
Effets indésirables ISRS vs amitriptyline Paroxétine vs amitriptyline citalopram vs amitriptyline	 0,84 (0,75-0,95) p<0,0001 0,69 (0,55-0,87) p=0,002 0,43(0,28-0,66 p<0,0001	12 essais; 2155 sujets ; I2=33,6 %; NNTH=10 6 essais ; 1230 sujets ; I2=0 % 2 essais ; 426 sujets ; I2=34 %

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; NNTH : nombre de sujets à traiter pour observer un effet indésirable

Pour TCA *versus* amitriptyline, il n'y a pas de différence pour les sorties d'étude (comparaison globale ou spécifique). Les effets indésirables sont moins fréquents globalement et spécifiquement sous maprotiline (tableau 22)

Tableau 22. Résultats de méta-analyses comparant la tolérance d'antidépresseurs tri/tétracycliques *versus* amitriptyline, d'après Guaiana *et al.*, 2007 (64)

	OR (IC95 %) p	Méta-analyse
Sortie d'étude TCA vs amitriptyline	 1,11 (0,99-1,25) p<0,0001	 84 essais, 5376 sujets, I2=23,5 %
Effets indésirables TCA vs amitriptyline maprotiline vs amitriptyline	 0,67 (0,58-0,78) p=0,006 0,59 (0,40-0,88) p=0,01	 42 essais ; 3310 sujets ; I2=38,9 % ; NNH=9,5

	OR (IC95 %) p	Méta-analyse
		7 essais ; 46 sujets ; I2=0 %)

TCA : tri/tétracycliques ; NNTH : nombre de sujets à traiter pour observer un effet indésirable

Pour ISRS ou TCA *versus* amitriptyline :

Il n'y a pas de différence pour les sorties d'étude cependant les effets indésirables sont moins fréquents sous ISRS ou TCA avec un OR de 0,66 (IC95 %=0,59-0,74 ; p=0,005, 54 essais ; 5465 sujets ; I^2=36,7 %, nombre de sujets à traiter pour observer un effet indésirable=8).

En hospitalisation :

Il n'y a pas de différence pour les effets indésirables pour ISRS ou TCA versus amitriptyline (OR=1,09 IC95 %=0,95-1,25 ; nombre de sujets à traiter pour observer un effet indésirable=77) ni pour ISRS versus amitryptiline (OR= 0,99 IC95 %=0,78-1,24) ni pour tri/tétracycliques versus amitryptiline (OR=1,16 IC95 %=0,97-1,38).

En ambulatoire :

- il y a moins d'effets indésirables pour ISRS ou TCA *versus* amitriptyline (OR=0,90 IC95 %=0,81-0,99 ; nombre de sujets pour observer un effet indésirable=91) ;
- il y a moins d'effets indésirables pour ISRS *versus* amitryptiline (OR=0,77 IC95 %=0,67-0,89 nombre de sujets à traiter pour observer un effet indésirable=77) ;
- il n'y a pas de différence d'effets indésirables pour TCA *versus* amitriptyline (OR=1,03 IC95 %=0,90-1,19).

Conclusion de la revue : les auteurs concluent qu'amitriptyline a une efficacité supérieure à d'autres antidépresseurs au prix d'effets indésirables plus fréquents et que cela interroge sur le type de patients à qui l'on devrait prescrire amitriptyline. Ils suggèrent de réserver amitriptyline aux dépressions sévères.

Commentaires : L'imprécision des critères de jugement, par exemple pour le délai de réponse au traitement ce qui ne permet pas une transparence, l'absence de désignation claire du critère principal et des critères secondaires interrogent sur l'homogénéité des études incluses. L'absence de résultats portant uniquement sur le diagnostic de dépression caractérisée est une limite importante pour la prise en compte de ces résultats.

La moins bonne tolérance d'amitriptyline chez les patients ambulatoires n'est pas exempte d'un biais de mesure et repose sur une analyse qui exclut 19 études pour lesquels aucune analyse de sensibilité n'est effectuée. Ce résultat n'est pas un argument fort pour exclure une efficacité d'amitriptyline chez des patients ambulatoires ayant une dépression caractérisée non sévère.

La pertinence clinique d'une analyse globale amitriptyline *versus* ISRS ou TCA n'est pas intuitivement compréhensible. La réduction du score de diverses échelles de dépression est un critère trop hétérogène pour prendre en compte ce résultat.

Méta-analyse non *Cochrane* de Linde *et al.* en 2015 (59)

Une méta-analyse incluant 66 essais contrôlés randomisés compare pour le traitement d'une dépression caractérisée en soins primaires, des tricycliques et tétracycliques (TCA) au placebo et à d'autres antidépresseurs :

- inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) ;
- inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ;
- antagoniste et inhibiteur de la recapture de la sérotonine à faible dose ;
- antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques ;
- inhibiteurs de la mono amine oxydase.

La méthode de l'étude : Les auteurs font des méta-analyses directe et en réseau. Cf. chapitre précédent concernant les ISRNA pour les précisions sur les méthodes.

L'efficacité est jugée sur la réponse au traitement. Le critère principal est une réduction ≥ 50 % du score d'une échelle de dépression. La rémission est un critère secondaire : c'est un score de symptômes au-dessous du seuil fixé.

L'acceptabilité est jugée sur l'arrêt de l'essai pour effets indésirables (critère principal), l'arrêt de l'essai pour autre raison et le nombre de patients qui ont un effet indésirable (critères secondaires).

Résultats :

Efficacité : la réponse au traitement n'a pas été évaluée pour la dépression caractérisée.

Une rémission est plus fréquente sous TCA *versus* placebo (méta-analyse directe : 6 essais ; I2=0 % ; OR=2,19 IC95 %=1,60 - 3,01 ; méta-analyse en réseau= OR=1,95 IC95 %=1,52-2,47).

Toutes les autres méta-analyses n'ont pas mis évidence de différence des TCA sur l'obtention d'une rémission (tableau ci-dessous)

Tableau 23. Résultats d'une méta-analyse conventionnelle et en réseau comparant l'efficacité (rémission) des tricycliques et tétra cycliques (TCA) à d'autres classes d'antidépresseurs, d'après Linde *et al.*, 2015 (59)

	Méta-analyse conventionnelle		Méta-analyse en réseau
	OR (IC95 %)	N ; I2; p	OR (IC95 %)
Inhibiteurs sélectifs sérotonine	1,05 (0,89-1,23)	13 ; 18 % ; 0,27	0,95 (0,91-1,23)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	0,84 (0,33-2,12)	1	1,08 (0,79-1,39)
Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline	-	-	0,96 (0,55-1,39)
SARI faible dose	0,74 (0,40-1,37)	2 ; 54 % ; 0,14	1,00 (0,66-1,55)
NaSSA	0,34 (0,13-0,86)	1	0,81 (0,54-1,23)
Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase	0,90 (0,55-1,46)	5 ; 53 % ; 0,07	0,82 (0,58-1,13)
Millepertuis	0,85 (0,56-1,29)	2 ; 0 % ; 0,38	1,07 (0,82 -1,35)
Placebo	2,19 (1,60-3,01)	6 ; 0 % ; 0,95	1,95 (1,52-2,47)

Un *Odds Ratio* (OR)>1 est en faveur de l'antidépresseur comparé aux TCA sauf pour le placebo ou un OR>1 est en faveur du TCA; SARI faible dose : N : nombre d'essais inclus dans la méta-analyse ; I2 : statistique d'hétérogénéité des essais ; p : significativité de cette hétérogénéité

Acceptabilité et tolérance : L'arrêt de traitement pour effet indésirable n'est pas évalué pour la dépression caractérisée.

Les arrêts de traitement ne sont pas différents sous TCA *versus* placebo ou *versus* autre antidépresseur (tableau ci-dessous)

Tableau 24. Résultats d'une méta-analyse conventionnelle et en réseau comparant l'acceptabilité (sortie d'études) des tricycliques et tétracycliques à d'autres classes d'antidépresseurs, d'après Linde *et al.*, 2015 (59)

	Méta-analyse conventionnelle		Méta-analyse en réseau
	OR (IC95 %)	N ; I2; p	OR (IC95 %)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	0,92 (0,73-1,16)	15 ; 43 % ; 0,04	1,00 (0,83-1,23)

	Méta-analyse conventionnelle		Méta-analyse en réseau
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	1,18 (0,68-2,02)	2 ; 0 % ; 0,32	1,00 (0,71-1,44)
Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline	-	-	1,77 (0,86 -3,74)
SARI faible dose	0,99 (0,40-2,47)	2 ; 65 % ; 0,09	0,64 (0,37-1,10)
NaSSA	0,99 (0,36-2,73)	2 ; 42 % ; 0,19	1,09 (0,59 -1,50)
Inhibiteur de la Mono amine Oxydase	0,81 (0,47-1,39)	5 ; 52 % ; 0,08	0,91 (0,58-1,40)
Placebo	0,91 (0,65-1,28)	10 ; 38 % ; 0,41	0,72 (0,51 -1,05)

Un *Odds Ratio* (OR)>1 est en faveur de l'antidépresseur comparé au TCA sauf pour le placebo ou un OR>1 est en faveur du placebo ; N ; I2; p

Les effets indésirables

Le nombre de patients ayant un effet indésirable est plus important sous TCA *versus* placebo ou *versus* tous les autres antidépresseurs (tableau ci -après)

Tableau 25. Résultats d'une méta-analyse conventionnelle et en réseau comparant l'acceptabilité (effet indésirable) des tricycliques et tétracycliques à d'autres classes d'antidépresseurs, d'après Linde *et al.*, 2015 (59)

	Méta-analyse conventionnelle		Méta-analyse en réseau
	OR (IC95 %)	N ; I2; p	OR (IC95 %)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	0,76 (0,59-0,98)	13 ; 50 % ; 0,02	0,68 (0,50-1,35)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	-	-	0,81 (0,50-1,35)
Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline	-	-	-
SARI faible dose	-	-	0,29 (0,09-0,90)
NaSSA	-	-	0,43 (0,19 -0,86)
Inhibiteur de la Mono amine Oxydase	0,60 (0,41-0,87)	2 ; 0 % ; 0,72	0,59 (0,33-1,31)
millepertuis	0,90 (0,52-1,54)	2 ; 2 % ; 0,31	0,74 (0,51-1,06)
Placebo	1,89 (1,20-2,96)	4 ; 47 % ; 0,13	2,05 (1,48 -2,80)

Un *odds ratio* (OR)>1 est en faveur de l'antidépresseur comparé au IRSNA ; IRNI : inhibiteurs de la noradrénaline ; SARI faible dose : N ; I2; p

Conclusion de l'étude

La conclusion des auteurs est que comparé aux autres médicaments, les tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont les preuves les plus solides de leur efficacité en soins primaires. Mais l'ampleur de l'effet comparé au placebo est relativement faible.

Les résultats concernant la dépression caractérisée sont des analyses secondaires, il y a une seule méta-analyse directe.

Les autres résultats sont issus de méta-analyses mixtes pour lesquelles les résultats des comparaisons directes ne sont pas présentés.

La méta-analyse mixte est une alternative statistique théoriquement pertinente mais qui a des critères de validité exigent (homogénéité, similarité, cohérence entre comparaisons directes et indirectes) pour lesquels les indicateurs ne sont pas présentés. Les conclusions de cette étude concernant la dépression caractérisée sont à considérer comme potentiellement influencés par de nombreux biais.

Synthèse des revues systématiques sur les antidépresseurs imipraminiques

Aucune des revues systématiques ne permet de démontrer une différence significative d'efficacité entre les antidépresseurs évalués à court terme.

Une méta-analyse *Cochrane* (63), montre une réponse au traitement plus fréquente à 1-5 semaines (OR=2,59 p< 0,00001) ou 6-12 semaines (OR=2,67 p<0,0001) ou 1-12 semaines (OR=2,64 IC9 p<0,00001) sous amitriptyline *versus* placebo.

L'efficacité de l'amitriptyline est influencée par la sévérité initiale de la dépression et la réponse sous placebo dans le sens d'une efficacité plus importante d'amitriptyline avec l'augmentation de la sévérité et d'une baisse de cette efficacité avec l'augmentation des réponses au traitement dans le groupe placebo, l'arrêt de traitement pour effet indésirable est plus fréquent sous amitriptyline *versus* placebo (OR=4,15 p<0,0001).

Cette méta-analyse comporte de nombreux biais qui limitent la validité de ces résultats issus d'essais de très faible qualité méthodologique, d'analyses statistiques qui n'ont pas toujours été effectuées en intention de traiter, des biais de publications. Le résultat d'une supériorité de l'amitriptyline plus marquée en cas de dépression initialement plus sévère n'est pas suffisamment documenté par rapport à l'impact clinique potentiel de cette information.

Une méta-analyse *Cochrane* (64) montre une réponse au traitement plus fréquente sous amitriptyline *versus* un groupe ISRS ou TCA (OR= 1,12 p=0,02). Dans les comparaisons individuelles amitriptyline *versus* chaque médicament, la réponse au traitement est plus fréquente uniquement sous amitriptyline *versus* imipramine (OR=1,71 p=0,002). Cette réponse au traitement plus fréquente sous amitriptyline est observée chez les patients hospitalisés (OR= 1,20 IC95 %=1,02-1,42) et non chez les patients ambulatoires (OR= 0,98 IC95 %=0,81-1,17). Il n'y a pas de différence pour amitriptyline *versus* ISRS.

La tolérance d'amitriptyline est moins bonne que celle des ISRS considérés globalement. Dans les comparaisons individuelles d'ISRS, les sorties d'étude sont moins fréquentes sous citalopram (OR= 0,65 p<0,0001) et les effets indésirables moins fréquents sous citalopram (OR= 0,43 p<0,0001) ou paroxétine (OR= 0,69 p=0,002) que sous amitriptyline. Il n'y a pas de différence de tolérance pour amitriptyline *versus* TCA.

En hospitalisation l'efficacité d'amitriptyline est meilleure que celle d'autres TCA (tel que imipramine) et en ambulatoire la tolérance d'amitriptyline est moins bonne que celle des ISRS, notamment citalopram et paroxétine.

Cette méta-analyse comportant de nombreux biais, des imprécisions de critères de jugement, l'absence de désignation claire du critère principal et des critères secondaires interrogent sur l'homogénéité des études incluses. L'absence de résultats portant uniquement sur le diagnostic de dépression caractérisée est une limite importante pour la prise en compte de ces résultats.

Une méta-analyse (59), montre une rémission plus fréquente sous TCA *versus* placebo (OR= 1,95 IC95 % 1,52-2,47) mais avec un nombre de patient qui a un effet indésirable plus important sous TCA *versus* placebo (OR= 2,05 IC95 % 1,48-2,80).

Toutes les autres comparaisons TCA *versus* un autre antidépresseur (ISRS, IRSNA, IMAO, antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques) n'ont pas mis évidence de différences d'efficacité ni de tolérance.

► Conclusion du groupe de travail

Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) sont recommandés en deuxième intention en raison de leur risque de toxicité cardiovasculaire.

Remarque importante : Il est recommandé de consulter des sites de référence tels que le site de l'ANSM pour les effets indésirables, les contre-indications, les précautions d'emploi.

Les imipraminiques ont des effets indésirables graves cardiovasculaires (arythmie ventriculaire) et de type anticholinergique (par exemple : rétention urinaire):

Un électrocardiogramme pré traitement est indiqué pour les patients avec des facteurs de risque cardiaque significatifs et chez les patients d'âge > 50 ans.

Dans tous les cas de pathologie cardio-vasculaire, mesurer la tension artérielle avant de prescrire un tricyclique et guetter l'apparition d'une hypotension orthostatique une fois que la personne a débuté son traitement par tricyclique.

Les antidépresseurs tricycliques sont associés à un risque létal plus élevé lors de surdosage. Les antidépresseurs tricycliques peuvent causer des myoclonies, entrainer un risque accru de chutes, une augmentation de poids.

Aucune des revues systématiques ne permet de démontrer une différence significative d'efficacité entre les antidépresseurs évalués à court terme.

1.1.4 Antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase A (IMAO-A)

► Introduction

Les extraits des indications des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) selon leur RCP sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 26. Indications des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

DCI	Indications de l'AMM
IMAO-A (inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase A) **Moclobémide**	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
IMAO (inhibiteur de la monoamine non sélectif)* **Iproniazide** (indisponible)	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

*D'autres IMAO non sélectifs sont disponibles en ATU nominatives : phénelzine et tranylcypromine.

► Les recommandations

Pour répondre à la question, les recommandations ci-dessous ont été sélectionnées :
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 (2) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 (7) ;
- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2009 (9) ;

- les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) de 2011 (56) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations de Malhi *et al.* de 2009 (12) ;
- les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17) ;
- l'avis de la Commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014 sur iproniazide (66).

Le guideline de Thase en 2012 qui résume différentes recommandations déjà citées ci-dessus, n'a pas été retenu (67).

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2). Ces recommandations en 2009 indiquent que les IMAO ne doivent normalement être prescrits que par des spécialistes en santé mentale.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations en 2015 indiquent que les IMAO doivent être réservés aux patients pour lesquels une première ligne d'antidépresseur est inefficace (recommandation de grade D).

Ils ne doivent être prescrits initialement que par des spécialistes en santé mentale (recommandation de grade D). L'iproniazide n'est pas une molécule citée dans les recommandations britanniques.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4).

Ces recommandations en 2010 indiquent que les IMAO doivent être réservés aux patients qui ne répondent pas aux autres traitements antidépresseurs (recommandation de niveau I), étant donné les restrictions diététiques imposées par ces médicaments et les potentielles interactions médicamenteuses.

L'iproniazide n'est pas une molécule citée dans les recommandations nord américaines.

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5).

Ces recommandations de 2016 indiquent que les IMAO doivent être réservés aux patients qui ne répondent pas aux autres traitements, à cause des effets indésirables potentiellement graves et de la nécessité de restrictions diététiques.

Les patients qui ont des troubles dépressifs avec des caractéristiques atypiques sont un groupe pour lequel plusieurs études ont suggéré que les IMAO pouvaient être particulièrement efficaces. Selon les recommandations de l'ICSI, en pratique clinique, beaucoup de psychiatres commencent par les ISRS chez ces patients à caractéristiques atypiques à cause d'un profil d'effets indésirables plus favorable.

En cas de prescription d'IMAO, il faut envisager une consultation avec un diététicien et/ou un psychiatre.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7).

Ces recommandations de 2009 citent 4 IMAO non commercialisés en France en 2016 : l'isocarboxazide, la phenelzine, la tranylcypromine et la sélégiline sous forme transdermique.

Les recommandations nord américaines indiquent que ces IMAO ne sont pas utilisés en première ligne de traitement antidépresseur, mais peuvent être envisagés comme une option de traitement pour les patients en échec avec un autre antidépresseur.

La prise d'IMAO implique :

- des restrictions diététiques nécessaires (faible régime en tyramine) pour éviter une crise hypertensive ;
- des risques d'interactions médicamenteuses ;
  - risque de syndrome sérotoninergique lors de l'association avec des médicaments à effets sérotoninergiques,
  - risque de crise hypertensive lors de l'association avec des stimulants, des vasoconstricteurs et des médicaments à effets adrénergiques.

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9). Ces recommandations en 2009 indiquent que :

- le moclobémide est utilisable en première intention ;
- la sélégiline transdermique, la phenelzine, le tranylcypromine (non commercialisés en France en 2016) sont des traitements de 2e ou 3e intention à cause de leur tolérance, des problèmes de sécurité d'emploi, du régime alimentaire et des interactions médicamenteuses.

Dans le CANMAT, les recommandations quant à la séquence des traitements sont fondées sur le niveau de preuves et la validation clinique. Une recommandation de première intention suppose « un équilibre en matière d'efficacité, de tolérabilité et de soutien clinique ».

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56). Ces recommandations indiquent en 2011 : Les antidépresseurs tricycliques et les IMAO sont considérés comme des traitements de 2e ou de 3e ligne. Les IMAO sont généralement prescrits par les spécialistes.

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10).

Ces recommandations de 2013 indiquent que les IMAO peuvent être recommandés pour des épisodes dépressifs sévères s'ils sont appropriés sans autre précision quant au degré d'intention (catégorie de preuve A, recommandation de grade 1). L'iproniazide n'est pas une molécule citée dans ces recommandations.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11).

Ces recommandations de 2012 indiquent que les IMAO doivent être réservés aux situations d'échec d'une première ligne de traitement antidépresseur (niveau de preuves 1+, recommandation de grade A).

Les recommandations de Malhi *et al.* (12).

Ces recommandations de 2009 indiquent que les IMAO sont des traitements antidépresseurs efficaces mais non recommandés en première intention à cause du risque de crise hypertensive lié au non-respect du régime diététique imposé et/ou aux interactions médicamenteuses (recommandation de niveau I). Les IMAO cités dans les recommandations sont : la phenelzine, la tranylcypromine et le moclobémide.

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations indiquent en 2006 :

Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention

Ces recommandations de 2006 indiquent que la prescription d'un IMAO se fera en 2ème ou 3ème intention.

Les interactions médicamenteuses avec les IMAO comportent :

- une majoration des effets des amines en général (sérotonine, noradrénaline, dopamine), des médicaments hypertenseurs (et des aliments riches en tyramine et tryptophane) ;
- un risque accru d'accident avec les hypotenseurs et, avec les traitements induisant des hypotensions posturales ;
- les recommandations notent que l'association IMAO / antidépresseur tricyclique est contre-indiquée en France alors qu'elle est utilisée dans d'autres pays.

Les effets indésirables les plus fréquents des IMAO sont l'insomnie et les troubles de la vigilance. Les IMAO non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale. Celle-ci est moins fréquente avec les IMAO-A sélectifs.

L'avis de la Commission de la transparence (CT) **de la Haute Autorité de Santé** (HAS) sur iproniazide (66) indique en 2014 :

La prescription de l'IMAO non réversible iproniazide doit être réservée aux dépressions résistantes après échec de plusieurs antidépresseurs et/ou de l'électro-convulsivothérapie.

Les données cliniques limitées, l'étendue des contre-indications alimentaires et médicamenteuses et les effets indésirables de l'iproniazide (hypotension orthostatique, crises hypertensives, syndrome sérotoninergique, atteintes hépatiques notamment) doivent être pris en considération lors du choix de ce médicament.

L'iproniazide reste une option thérapeutique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs après échec de plusieurs antidépresseurs et/ou de l'électroconvulsivothérapie.

Synthèse d'après les données provenant des recommandations

La prescription d'un IMAO est recommandée en 2e ou 3e intention en raison des effets indésirables potentiellement graves et de la nécessité de restrictions diététiques contraignantes pour le patient.

La prescription de l'IMAO non réversible iproniazide doit être réservée aux dépressions résistantes après échec de plusieurs antidépresseurs. Les données cliniques limitées, l'étendue des contre-indications alimentaires et médicamenteuses et les effets indésirables de l'iproniazide (hypotension orthostatique, crises hypertensives, syndrome sérotoninergique, atteintes hépatiques notamment) doivent être pris en considération lors du choix de ce médicament.

En cas de prescription d'IMAO, il est recommandé d'adresser le patient à un psychiatre et à un diététicien.

La prise d'un IMAO implique :

- des restrictions diététiques nécessaires (faible régime en tyramine) pour éviter une crise hypertensive ;
- des risques d'interactions médicamenteuses ;
- une majoration des effets des amines en général (sérotonine, noradrénaline, dopamine), des médicaments hypertenseurs (et des aliments riches en tyramine et tryptophane) ;
- un risque accru d'accident avec les hypotenseurs et, avec les traitements induisant des hypotensions posturales.

Les IMAO non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale. Celle-ci est moins fréquente avec les IMAO-A sélectifs.

L'association IMAO / antidépresseur tricyclique est contre-indiquée en France alors qu'elle est utilisée dans d'autres pays.

Les effets indésirables les plus fréquents des IMAO sont l'insomnie et les troubles de la vigilance.

Remarque importante : Il est recommandé de se référer au site de l'ANSM et aux RCPs des médicaments pour les effets secondaires, les contre-indications, les mises en garde des antidépresseurs.

► Revues systématiques *Cochrane* et autres méta-analyses

Il n'existe pas de revue systématique *Cochrane* consacrée à un IMAO.

Pour répondre à la question ont été sélectionnées les revues *Cochrane* dans lesquelles un IMAO (le moclobémide) est cité dans les études incluses pour le critère principal :

- Cipriani *et al.* de 2010 (43) ;
- Magni *et al.* de 2013 (42).

Une revue systématique *Cochrane* de Cipriani *et al.* de 2010 (43) a pour objectif de comparer l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance de la sertraline par rapport à d'autres antidépresseurs dans la phase aiguë de traitement de la dépression caractérisée.

Méthodologie de l'étude : Cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- sertraline *versus* IMAO : moclobémide (2 essais ; 259 sujets) ;
- sertraline *versus* antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (7 essais ; 1 345 sujets), clomipramine (3 essais ; 304 sujets), dothiépine (1 essai ; 207 sujets), imipramine (5 essais ; 641 sujets) et nortriptyline (1 essai ; 210 sujets) ;
- sertraline *versus* antidépresseurs hétérocycliques : maprotiline (1 essai ; 64 sujets) ;
- sertraline *versus* autres ISRS : escitalopram (2 essais ; 489 sujets), citalopram (1 essai ; 400 sujets), fluoxétine (8 essais ; 1 352 sujets), fluvoxamine (1 essai ; 88 sujets) et paroxétine (4 essais ; 664 sujets) ;
- sertraline *versus* IRSNA : venlafaxine (5 essais ; 611 sujets) ;
- sertraline *versus* mirtazapine (2 essais ; 596 sujets) ;
- sertraline *versus* tianeptine (1 essai ; 212 sujets).

Les patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement, évaluée entre 6 et 12 semaines, et mesurée par le nombre de sujets qui présentent :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HAM-D), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- le nombre de sujets en rémission aux différentes phases de traitement ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression en fin d'essai ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;
- l'acceptabilité et la tolérance évaluées par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour inefficacité ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du taux d'effets indésirables.

La sélection des études est faite par un auteur puis contrôlée par deux auteurs ; l'extraction est faite par un seul auteur ce qui constitue un biais.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases *Cochrane* et Medline ; interrogation des bases de données des essais des agences

sanitaires américaine, britannique, européenne, japonaise et australienne (période de recherche : années antérieures à 2008) ; interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : une valeur de I2 supérieure ou égale à 50 % est considérée comme indicateur d'hétérogénéité.

Résultats de l'étude : Elle ne met en évidence :

- pour le critère principal d'efficacité qu'une seule différence significative de réponse au traitement à la phase aiguë (entre 6 et 12 semaines) en faveur de la sertraline *versus* la fluoxétine ;
- pour le critère secondaire rémission en phase aiguë (6 à 12 semaines) une différence significative en faveur de la sertraline *versus* l'imipramine (OR : 0,67 ; IC95 % : 0,45 à 0,99 ; p=0,05.

Pour les extraits des résultats d'après la revue systématique de Cipriani *et al.* de 2010 (43) se référer au tableau de la page 20 dans le sous-chapitre Revues Systématiques *Cochrane* des ISRS.

Concernant le moclobémide, la revue n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère principal d'efficacité *versus* la sertraline, ni sur les critères secondaires de rémission, de changement de score de dépression, d'acceptabilité et de taux d'effets indésirables.

Les études incluses sont jugées de faible qualité par les auteurs : insuffisance de détails sur le caractère aveugle des études, non exhaustivité des données de résultats pour la moitié des études incluses, sponsorisation des études par la firme commercialisant la sertraline.

Remarque : la majorité des études, particulièrement celles comparant la sertraline aux antidépresseurs tricycliques et hétérocycliques, sont sponsorisées par le fabricant de la sertraline, ce qui constitue un biais majeur. L'extraction n'est faite que par un seul auteur, ce qui constitue un autre biais de cette revue.

Conclusion : cette revue n'a pas mis en évidence de différence significative entre moclobémide et sertraline, sur le critère principal d'efficacité *versus* la sertraline, ni sur les critères secondaires de rémission, de changement de score de dépression, d'acceptabilité et de taux d'effets indésirables.

Cette revue présente plusieurs biais dont certains sont importants : extraction des données par un seul auteur, sponsorisation des études par la firme commercialisant la sertraline, faible qualité des études incluses, ce qui ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés à court terme.

Une revue systématique *Cochrane* de Magni *et al.* de 2013 (42) a pour objectif de comparer dans la dépression caractérisée l'efficacité et l'acceptabilité de la fluoxétine par rapport à d'autres antidépresseurs dont le moclobémide.

Méthodologie : Cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- fluoxétine *versus* IMAO : moclobémide (7 essais ; 721 sujets) ;
- fluoxétine *versus* antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (11 essais ; 777 sujets), clomipramine (1 essai ; 94 sujets), désipramine (2 essais ; 84 sujets), dosulépine/dothiépine (2 essais ; 144 sujets) ; doxépine (1 essai ; 40 sujets) ; imipramine (5 essais ; 761 sujets), lofépramine (1 essai ; 183 sujets) et trimipramine (1 essai ; 41 sujets) ;
- fluoxétine *versus* antidépresseurs hétérocycliques : maprotiline (2 essais ; 163 sujets) et miansérine (1 essai ; 53 sujets) ;
- fluoxétine *versus* autres ISRS : citalopram (1 essai ; 59 sujets), escitalopram (1 essai ; 240 sujets), fluvoxamine (1 essai ; 177 sujets), paroxétine (9 essais ; 1 574 sujets) et sertraline (6 essais ; 1 188 sujets) ;

- fluoxétine *versus* IRSNA : duloxétine (1 essai ; 103 sujets), milnacipran (2 essais ; 370 sujets) et venlafaxine (12 essais ; 3 387 sujets) ;
- fluoxétine *versus* mirtazapine (4 essais ; 600 sujets) ;
- fluoxétine *versus* agomélatine (1 essai ; 515 sujets) ;
- fluoxétine *versus* tianeptine (1 essai ; 387 sujets).

Patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal de cette revue est l'efficacité évaluée en utilisant les mesures de résultat suivantes :

- résultat dichotomique : nombre de sujets qui répondent au traitement à la fin de l'essai en montrant une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD) parmi le nombre total de sujets randomisés (analyse en intention de traiter) ;
- résultat continu : moyenne des scores du groupe à la fin de l'essai ou modification des scores sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle.

Le critère secondaire est l'acceptabilité évaluée par :

- le nombre de sujets qui ont arrêté l'essai parmi le nombre total de sujets randomisés ;
- le nombre de sujets qui ont arrêté l'essai à cause d'une inefficacité parmi le nombre total de sujets randomisés ;
- le nombre de sujets qui ont arrêté l'essai pour effets indésirables parmi le nombre total de sujets randomisés.

La sélection des études est faite par deux auteurs ; l'extraction des données est faite par deux auteurs.

Stratégie de recherche documentaire : Elle se base sur les recherches électroniques dans les bases *Cochrane*, Medline, Embase et PsycINFO ; l'interrogation des bases de données des essais des agences sanitaires américaine, européenne, japonaise et australienne (période de recherche : 1950- 2012) ; l'interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéitété des études est jugée sur la statistique I^2 : l'hétérogénéité est jugée substantielle ou considérable pour des valeurs de I^2 supérieures ou égales à 50 %.

Résultats : Cette revue n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère principal d'efficacité pour le moclobémide *versus* la fluoxétine, ni sur les 3 critères secondaires d'acceptabilité.

Les auteurs notent que des différences en termes d'efficacité et de tolérance sont mises en évidence entre la fluoxétine et certains antidépresseurs, mais que la signification clinique de ces différences est incertaine.

L'évaluation qualitative de cette revue systématique montre que la grande majorité des études incluses dans cette revue a négligé de rapporter les détails des procédures méthodologiques, ce qui constitue un biais. La majorité des études incluses est sponsorisée par l'industrie pharmaceutique, ce qui constitue un biais important en surestimant l'effet des antidépresseurs testés.

Le critère de rémission n'a pas été retenu dans cette revue ce qui peut mettre en évidence un manque de pertinence clinique la durée des essais est courte dans la plupart des cas : 6 semaines dans 80 études.

Conclusion de l'étude : Cette revue systématique compare la fluoxétine aux antidépresseurs suivants : amitriptyline, clomipramine, désipramine, dosulépine/dothiépine, doxépine, imipramine, lofépramine, trimipramine, duloxétine, milnacipran, venlafaxine, agomélatine, mirtazapine, moclobémide et tianeptine.

Aucune implication définitive ne peut être tirée des résultats de cette revue systématique ayant montré une supériorité de la dosulépine, de la sertraline, de la venlafaxine et de la mirtazapine *versus* la fluoxétine sur un seul critère d'efficacité (la réduction d'au moins 50 % sur une des échelles de scores de dépression, mesurée en fin d'essai).

Dans cette revue la fluoxétine n'a pas montré de différence significative *versus* le moclobémide sur le critère principal d'efficacité, ni sur les critères secondaires de rémission, ni sur le changement de score de dépression, d'acceptabilité ni sur le taux d'effets indésirables.

Le manque de pertinence clinique des différences d'efficacité constatées, la présence de biais importants (procédures méthodologiques non détaillées dans les études sélectionnées, majorité des études incluses sponsorisées par l'industrie pharmaceutique) et l'absence de critère de rémission ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs.

Conclusion sur les données provenant des revues systématiques

Concernant le moclobémide, une revue systématique *Cochrane* (43) n'a pas mis en évidence de différence significative sur le critère principal d'efficacité *versus* la sertraline, ni sur les critères secondaires de rémission, de changement de score de dépression, d'acceptabilité ni sur le taux d'effets indésirables.

Une revue systématique *Cochrane* (42) n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le moclobémide *versus* la fluoxétine sur le critère principal d'efficacité, ni sur les critères secondaires de rémission, ni sur le changement de score de dépression, d'acceptabilité et de taux d'effets indésirables.

► Conclusion générale sur le chapitre IMAO du groupe de travail

La prescription d'IMAO n'est plus recommandée en soins de premier recours en raison de la disponibilité d'antidépresseurs de meilleure sécurité d'emploi.

Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des autres alternatives thérapeutique, en prescription spécialisée du fait des leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

1.1.5 Autres antidépresseurs

► Mirtazapine

L'extrait de l'indication de mirtazapine selon son RCP est : épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) (68).

Les recommandations sur mirtazapine

Pour répondre à la question, les recommandations ci-dessous ont été sélectionnées :

- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 (7) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations de Malhi *et al.* de 2009 (12) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American College of Physicians* (ACP) de 2008 (69) ;
- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2009 (9) ;
- les recommandations coréennes du *Clinical Research Center for Depression* (CRCD) de 2014 (18) ;

- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17) ;
- les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14) ;
- les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* de 2013 (16) ;
- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 (2) ;
- les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1).

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4). Ces recommandations de 2010 indiquent que la mirtazapine a une efficacité comparable aux ISRS.

Pour la plupart des patients les ISRS, les ISRSA, et la mirtazapine font partie des traitements optimaux en première intention (recommandation de niveau I).

Les effets secondaires les plus fréquents de la mirtazapine sont : sécheresse de la bouche, sédation et gain de poids. Le gain de poids associé à mirtazapine est supérieur à celui obtenu avec un antidépresseur non-TCA, et non-IMAO.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations de 2009 indiquent :

- la mirtazapine est une option de traitement antidépresseur de première ligne des épisodes dépressifs caractérisés de l'adulte ;
- la dose de mirtazapine doit être titrée jusqu'à une dose efficace et tolérée ;
- la mirtazapine doit être évitée chez les patients pour qui une prise de poids est problématique ;
- la mirtazapine a une faible incidence d'effets secondaires sexuels, moindre que celle des ISRS (niveau de preuve I, recommandation de grade A).

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11). Ces recommandations de 2012 indiquent que la mirtazapine peut être considérée comme une option de première intention pour traiter la dépression (niveau de preuve 1+, recommandation de grade A).

Les recommandations de Malhi *et al.* (12). Ces recommandations de 2009 indiquent que la mirtazapine est une option appropriée de traitement antidépresseur de première ligne, associée à une prise de poids et à une somnolence (recommandation de niveau I).

Les recommandations nord américaines de l'*American College of Physicians* (ACP) (69). Ces recommandations indiquent en 2008 :

Quand les médecins doivent choisir une thérapie pharmacologique pour traiter les patients avec un épisode dépressif caractérisé, ils sélectionnent un antidépresseur de 2ème génération, parmi lesquels figure la mirtazapine sur la base des effets indésirables, du coût et des préférences des patients (recommandation de grade fort ; preuves de qualité modérée.

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9). Ces recommandations de 2009 indiquent que la mirtazapine fait partie des traitements antidépresseurs recommandés en première intention. Ces

recommandations soulignent que la mirtazapine fait partie des antidépresseurs les plus associés à une sédation et à une prise de poids.

Les recommandations coréennes du *Clinical Research Center for Depression* (CRCD) (18). Ces recommandations en 2014 indiquent que la mirtazapine fait partie des traitements antidépresseurs recommandés en première intention.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations en 2015 indiquent :

Pour les patients ayant une dépression sévère et dans toutes les situations où il s'avère important d'obtenir une efficacité maximale, d'envisager : clomipramine (recommandation de grade B), venlafaxine (dose supérieure ou égale à 150 mg) (recommandation de grade B), escitalopram (20 mg) (recommandation de grade B), sertraline (recommandation de grade B), amitriptyline (recommandation de grade C), ou mirtazapine (recommandation de grade C) de préférence aux autres antidépresseurs.

Les effets indésirables les plus fréquents et/ou importants de la mirtazapine cités par ces recommandations sont une sédation et une prise de poids.

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations indiquent en 2006 :

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les antidépresseurs ISRS, IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs ». Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance.

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14). Ces recommandations ne citent pas en 2007 la mirtazapine dans les antidépresseurs de première intention.

Les principaux effets indésirables de la mirtazapine cités par les recommandations malaisiennes sont : augmentation de l'appétit, prise de poids, somnolence, œdème, vertiges, maux de tête, anomalies hématologiques. Les nausées et dysfonctions sexuelles sont des effets indésirables rares de la mirtazapine selon ces recommandations.

Les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) en 2013 (16) citent les recommandations du CANMAT de 2009 (9) qui indiquent que la mirtazapine fait partie des traitements antidépresseurs de première intention.

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15) citent en 2012 la mirtazapine dans les antidépresseurs recommandés en première intention.

Les effets indésirables de la mirtazapine rapportés par ces recommandations sont : somnolence et prise de poids. Selon ces recommandations, la mirtazapine est comparable à un placebo quant au taux de dysfonctions sexuelles.

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10) indiquent en 2013 que les ISRS sont principalement envisagés comme traitement antidépresseur de première intention, suivis par la mirtazapine entre autres (catégorie de preuve A, recommandation de grade 1). La mirtazapine est associée dans ces recommandations à une sédation et une prise de poids.

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5) citent en 2016 les recommandations de l'APA de 2010 (4) : la mirtazapine fait partie des traitements antidépresseurs de première intention.

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2) ne citent pas en 2009 la mirtazapine dans les antidépresseurs de première intention. Mirtazapine est uniquement citée dans le chapitre traitant des échecs thérapeutiques dans le cadre d'une association de deux antidépresseurs.

Les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1) citent :

En l'absence d'indications particulières, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace (grade C). Les ISRS, ISRSNA, et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO obéissent le mieux à ces exigences.

Les revues systématiques *Cochrane* sur la mirtazapine

Une revue de Watanabe *et al.* en 2011 (70) a pour objectif de comparer l'efficacité et l'acceptabilité de la mirtazapine par rapport à d'autres antidépresseurs dans la phase aigüe de traitement de la dépression caractérisée sur 29 études (4 974 sujets).

Cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- mirtazapine *versus* antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (6 essais ; 929 sujets), clomipramine (1 essai ; 174 sujets), doxépine (1 essai ; 163 sujets) ; nortriptyline (1 essai ; 235 sujets) ;
- mirtazapine *versus* antidépresseurs hétérocycliques : maprotiline ;
- mirtazapine *versus* ISRS : citalopram (1 essai ; 270 sujets), fluoxétine (5 essais ; 622 sujets), fluvoxamine (1 essai ; 412 sujets), paroxétine (3 essais ; 726 sujets) et sertraline (2 essais ; 596 sujets) ;
- mirtazapine *versus* IRSNA : venlafaxine (2 essais ; 415 sujets).

Patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement évaluée en fin de phase aiguë (entre 6 et 12 semaines) et mesurée par le nombre de sujets qui présentent :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HAM-D), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS) ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).
- Les critères secondaires sont :
- le nombre de sujets en rémission ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression à la fin de l'essai ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- la tolérance et l'acceptabilité évaluées par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du nombre de sujets ayant eu au moins un effet indésirable.

La sélection des études est faite par un seul auteur ; leur évaluation par deux auteurs, et l'extraction également.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases *Cochrane* (jusqu'en juillet 2011), Medline, Embase et PsycINFO ; interrogation de bases de données d'essais dont celle de l'Organisation mondiale de la santé (ICTRP) et de la FDA (période de recherche : 1950 à 2011) ; interrogation de la firme pharmaceutique Organon et des experts.

L'hétérogénéité des études est évaluée par une analyse en sous-groupes :

- médicaments comparateurs ;
- paramètres de traitement (traitement instauré en milieu hospitalier psychiatrique, en ambulatoire…) ;
- sujets âgés de plus de 65 ans.

Les résultats : La durée de suivi était majoritairement de 6 semaines [2-24].

Cette revue systématique montre, pour toutes les comparaisons effectuées entre les différents antidépresseurs, les différences statistiquement significatives suivantes pour le critère principal d'efficacité (réponse au traitement en phase aiguë) :

- différence d'efficacité en faveur de la mirtazapine *versus* les ISRS à la fin de la phase aiguë de traitement (OR : 1,19 ; IC95 % : 1,01 à 1,39 ; p=0,04 ; 12 essais ; 2 626 sujets) ;
- différence d'efficacité en faveur de la mirtazapine *versus* la venlafaxine à la fin de la phase aiguë de traitement (OR : 1,53 ; IC95 % : 1,03 à 2,25 ; p=0,03 ; 2 essais ; 415 sujets).

Il n'est pas mis en évidence de différence significative dans la réponse au traitement en fin de phase aiguë *versus* les antidépresseurs tricycliques.

Pour les critères secondaires, les différences statistiquement significatives sont :

- davantage de prise de poids et d'augmentation d'appétit sous mirtazapine *versus* ISRS (OR : 4,23 ; IC95 % : 2,93 à 6,11 ; p<0,00001 ; 11 essais) ;
- davantage de somnolence sous mirtazapine *versus* ISRS (OR : 1,81 ; IC95 % : 1,39 à 2,37 ; p<0,0001 ; 11 essais) ;
- moins de nausée ou vomissement sous mirtazapine *versus* ISRS (OR : 0,33 ; IC95 % : 0,26 à 0,43 ; p<0,00001 ; 11 essais) ;
- moins de dysfonction sexuelle sous mirtazapine *versus* ISRS (OR : 0,31 ; IC95 % : 0,13 à 0,74; p<0,009 ; 4 essais).

Les auteurs ont relevé plusieurs biais dans cette revue :

- les études incluses sont parfois sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant la mirtazapine, ce qui constitue un biais ;
- 16 études n'ont duré que 6 semaines. Cette courte durée ne permet pas la détection des effets indésirables de long terme, et met en exergue les effets indésirables de début de traitement, parfois transitoires ;
- la représentativité des sujets inclus dans les études est mise en doute par les auteurs (sujets non représentatifs de la pratique courante) ;
- la sélection des études est faite par un seul auteur.

Conclusion de l'étude : cette revue systématique compare la mirtazapine aux antidépresseurs suivants : amitriptyline, clomipramine, doxépine, nortriptyline, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline et venlafaxine.

Sur le critère principal d'efficacité, elle met en évidence une différence d'efficacité en faveur de la mirtazapine dans la réponse au traitement en fin de phase aiguë *versus* les ISRS (OR : 1,19 ; IC95 % : 1,01 à 1,39 ; p=0,04- et la venlafaxine (OR : 1,53 ; IC95 % : 1,03 à 2,25 ; p=0,03).

Cette revue comporte plusieurs biais liés à la sponsorisation des études par la firme pharmaceutique et à la sélection des études par un seul auteur, ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés.

Concernant le critère secondaire de tolérance, la mirtazapine semble entrainer plus de prise de poids et de somnolence que les ISRS, mais moins de nausée ou vomissement et moins de troubles sexuels que les ISRS. Il est à noter que la durée courte de 16 études qui n'ont duré que 6 semaines ne permet pas la détection des effets indésirables de long terme, et met en exergue les effets indésirables de début de traitement, parfois transitoires.

Conclusion générale sur la mirtazapine

Conclusion d'après les données des recommandations et d'une revue

Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire en l'absence d'indications particulières, il est recommandé de prescrire en première intention un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » (dont la mirtazapine) en raison de leur meilleure tolérance et de leur meilleure maniabilité.

La dose de mirtazapine doit être titrée jusqu'à une dose efficace et tolérée.

Remarque importante

Il est recommandé de se référer au site de l'ANSM et aux RCPs des médicaments pour les effets secondaires, les contre-indications, les mises en garde des antidépresseurs.

Les effets secondaires de la mirtazapine sont notamment : augmentation de l'appétit, prise de poids, somnolence, œdème, vertiges, maux de tête, anomalies hématologiques. Les effets secondaires les plus fréquents sont : sécheresse de la bouche, sédation et gain de poids.

La mirtazapine fait partie des antidépresseurs les plus associés à une sédation et à une prise de poids. La mirtazapine doit être évitée chez les patients pour qui une prise de poids est problématique. Les nausées et troubles sexuels sont des effets indésirables rares.

Conclusion du groupe de travail

La mirtazapine fait partie des antidépresseurs recommandés en première intention.

► Miansérine

Introduction

L'extrait de l'indication de miansérine selon son RCP est épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) (71).

Les recommandations sur miansérine

Les recommandations suivantes traitant de miansérine ont été sélectionnées :

- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2009 (9) ;
- les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14) ;
- les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17) ;
- les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1).

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6) ne citent pas en 2015 la miansérine dans les antidépresseurs de première intention. L'effet indésirable le plus fréquent et/ou important de la miansérine cité par ces recommandations est la sédation.

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10) indiquent en 2013 que les ISRS sont principalement envisagés comme traitement de première intention, suivis par la miansérine entre autres (catégorie de preuve A, recommandation de grade 1).

La miansérine est associée dans ces recommandations à une sédation comme effet indésirable le plus marqué.

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9). Ces recommandations de 2009 indiquent que la miansérine fait partie des traitements antidépresseurs recommandés en première intention.

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14) ne citent pas en 2007 la miansérine dans les antidépresseurs de première intention.

Les principaux effets indésirables de la miansérine cités par les recommandations malaisiennes sont : sédation, *rash*, jaunisse et arthralgie. Les dysfonctions sexuelles sont jugées rares et la cardiotoxicité faible. Il n'y a pas d'effets anticholinergiques associés à la miansérine selon ces recommandations.

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations indiquent en 2006 :

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les antidépresseurs ISRS, IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs ». Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance.

Les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (1) citent en 2002 :

En l'absence d'indications particulières, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace (grade C). Les ISRS, ISRSNA, et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO obéissent le mieux à ces exigences.

Les revues systématiques *Cochrane* sur la miansérine

Aucune revue systématique *Cochrane* consacrée à la miansérine n'est retrouvée à ce jour.

Pour répondre à la question, sont sélectionnées les revues *Cochrane* dans lesquelles la miansérine est citée dans les études incluses pour le critère principal d'efficacité :

- Omori *et al.* (40) ;
- Magni *et al.* (42) ;
- Cipriani *et al.* (44) ;
- Purgato *et al.* (45).

Une revue d'Omori *et al.* en 2010 (40) a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la fluvoxamine par rapport à d'autres antidépresseurs dont la miansérine dans la dépression caractérisée.

Méthode : Cette revue systématique inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal:

- fluvoxamine *versus* antidépresseurs tricycliques : imipramine (6 essais ; 375 sujets), clomipramine (2 essais ; 129 sujets), amitriptyline (4 essais ; 185 sujets), nortriptyline (1 essai ; 74 sujets), dothiépine (2 essais ; 125 sujets) et désipramine (1 essai ; 47 sujets) ;
- fluvoxamine *versus* antidépresseurs hétérocycliques : miansérine (2 essais ; 125 sujets) ;
- fluvoxamine *versus* autres ISRS : fluoxétine (2 essais ; 284 sujets), citalopram (1 essai ; 217 sujets), paroxétine (3 essais ; 281 sujets) et sertraline (2 essais ; 185 sujets) ;
- fluvoxamine *versus* IRSNA : venlafaxine (2 essais ; 111 sujets) et milnacipran (1 essai ; 113 sujets) ;
- fluvoxamine *versus* mirtazapine (1 essai ; 412 sujets).

Les patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse à la phase aiguë de traitement (entre 6 et 12 semaines) mesurée par le nombre de sujets qui présentent :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- la réponse au traitement en phase précoce (entre 1 et 4 semaines) et en phase de suivi (entre 4 et 6 mois) ;
- le nombre de sujets en rémission aux différentes phases de traitement ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression en fin d'essai ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;
- l'acceptabilité évaluée par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour inefficacité ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du nombre de sujets ayant eu au moins un effet indésirable.

La sélection des études est faite par deux auteurs, et l'extraction également.

La stratégie de recherche documentaire se base sur les recherches électroniques dans la base *Cochrane* ; interrogation des bases de données américaine, européenne, japonaise et australienne des essais contrôlés (période de recherche : années antérieures à 2008) ; une interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : des sources potentielles d'hétérogénéité étaient étudiées par les auteurs pour une valeur de I2 supérieure ou égale à 50.

Résultats : Cette revue ne met pas en évidence de différence statistiquement significative sur le critère principal d'efficacité pour la miansérine *versus* la fluvoxamine, ni sur le critère secondaire de taux d'effets indésirables.

Les auteurs notent que les études utilisées pour la revue ont pour certaines d'entre elles été sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant la fluvoxamine, en particulier dans les essais *versus* antidépresseurs tricycliques, ce qui constitue un biais. Il y a un recueil variable des effets indésirables entre les différentes études lié à la faible utilisation d'instruments standardisés de recueil d'effets indésirables. Dans les études utilisées pour cette revue, les durées de traitement antidépresseur sont courtes : en moyenne de 5,5 semaines (variation : 2 – 10 semaines).

Conclusion sur la revue : cette revue systématique compare la fluvoxamine aux antidépresseurs suivants : imipramine, clomipramine, amitriptyline, nortriptyline, dothiépine, doxépine, désipramine, miansérine, fluoxétine, citalopram, paroxétine, sertraline, mirtazapine, venlafaxine et milnacipran.

Elle présente plusieurs biais et limites : études utilisées pour la revue parfois sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant la fluvoxamine.
Elle ne montre qu'une différence significative sur le critère principal de réponse en phase aiguë de traitement en faveur de la venlafaxine *versus* la fluvoxamine, et aucune différence par rapport à la miansérine, sur un nombre réduit de sujets, ce qui ne permet pas de conclure de façon formelle à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés.

Cette revue a observé une fréquence significativement supérieure d'événements indésirables gastro-intestinaux (nausée / vomissement) sous fluvoxamine par rapport à imipramine, clomipramine, amitriptyline, moclobémide, milnacipran, mirtazapine et miansérine.

Il est à noter que le recueil variable d'événements indésirables constitue un biais dans l'analyse de ces résultats et que les durées de traitement antidépresseur courtes (moins de 6 semaines en moyenne dans cette revue) mettent en exergue les effets indésirables de début de traitement parfois transitoires.

Une revue de Magni *et al.* en 2013 (42) a pour objectif de comparer l'efficacité et l'acceptabilité de la fluoxétine par rapport à d'autres antidépresseurs dont la miansérine dans la dépression caractérisée.

Méthode : cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- Fluoxétine *versus* antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (11 essais ; 777 sujets), clomipramine (1 essai ; 94 sujets), désipramine (2 essais ; 84 sujets), dosulépine/dothiépine (2 essais ; 144 sujets) ; doxépine (1 essai ; 40 sujets) ; imipramine (5 essais ; 761 sujets), lofépramine (1 essai ; 183 sujets) et trimipramine (1 essai ; 41 sujets) ;
- Fluoxétine *versus* antidépresseurs hétérocycliques : maprotiline (2 essais ; 163 sujets) et miansérine (1 essai ; 53 sujets) ;
- Fluoxétine *versus* autres ISRS : citalopram (1 essai ; 59 sujets), escitalopram (1 essai ; 240 sujets), fluvoxamine (1 essai ; 177 sujets), paroxétine (9 essais ; 1 574 sujets) et sertraline (6 essais ; 1 188 sujets) ;
- Fluoxétine *versus* IRSNA : duloxétine (1 essai ; 103 sujets), milnacipran (2 essais ; 370 sujets) et venlafaxine (12 essais ; 3 387 sujets) ;
- Fluoxétine *versus* IMAO : moclobémide (7 essais ; 721 sujets) ;
- Fluoxétine *versus* mirtazapine (4 essais ; 600 sujets) ;
- Fluoxétine *versus* agomélatine (1 essai ; 515 sujets) ;
- Fluoxétine *versus* tianeptine (1 essai ; 387 sujets).

Patients : Hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal de cette revue est l'efficacité évaluée en utilisant les mesures de résultat suivantes :

Résultat dichotomique : nombre de sujets qui ont répondu au traitement à la fin de l'essai en montrant une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD) parmi le nombre total de sujets randomisés (analyse en intention de traiter) .
Résultat continu : moyenne des scores du groupe à la fin de l'essai ou modification des scores sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle.

Le critère secondaire est l'acceptabilité évaluée par :

- le nombre de sujets qui ont arrêté l'essai parmi le nombre total de sujets randomisés ;
- le nombre de sujets qui ont arrêté l'essai à cause d'une inefficacité parmi le nombre total de sujets randomisés ;
- le nombre de sujets qui ont arrêté l'essai pour effets indésirables parmi le nombre total de sujets randomisés.

La sélection des études est faite par deux auteurs ; l'extraction des données est faite par deux auteurs.

Stratégie de recherche documentaire : Elle se base sur les recherches électroniques dans les bases *Cochrane*, Medline, Embase et PsycINFO ; l'interrogation des bases de données des essais des agences sanitaires américaine, européenne, japonaise et australienne (période de recherche : 1950- 2012) ; l'interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : l'hétérogénéité est jugée substantielle ou considérable pour des valeurs de I2 supérieures ou égales à 50 %.

Résultats de la revue : cette revue ne met pas en évidence de différence sur le critère principal d'efficacité pour la miansérine *versus* la fluoxétine, ni sur le critère secondaire d'acceptabilité.

Les auteurs notent que des différences en termes d'efficacité et de tolérance sont mises en évidence entre la fluoxétine et certains antidépresseurs, mais la signification clinique de ces différences est incertaine.

L'évaluation qualitative de cette revue systématique montre que la grande majorité des études incluses dans cette revue a négligé de rapporter les détails des procédures méthodologiques ce qui constitue un biais. La majorité des études incluses est sponsorisée par l'industrie pharmaceutique, ce qui constitue un biais important en surestimant l'effet des antidépresseurs testés.

Le critère de rémission n'a pas été retenu dans cette revue ce qui peut mettre en évidence un manque de pertinence clinique la durée des essais est courte dans la plupart des cas : 6 semaines dans 80 études.

Conclusion de la revue :

Cette revue systématique compare la fluoxétine aux antidépresseurs suivants : amitriptyline, clomipramine, désipramine, dosulépine/dothiépine, doxépine, imipramine, lofépramine, trimipramine, duloxétine, milnacipran, venlafaxine, agomélatine, mirtazapine, moclobémide et tianeptine.

La fluoxétine n'est pas apparue plus efficace ni mieux acceptée que la miansérine sur un seul essai de 53 sujets, ce qui ne permet pas de conclure de façon formelle.

Aucune implication définitive ne peut être tirée des résultats de cette revue systématique ayant montré une supériorité de la dosulépine, de la sertraline, de la venlafaxine et de la mirtazapine *versus* la fluoxétine sur un seul critère d'efficacité (la réduction d'au moins 50 % sur une des échelles de scores de dépression, mesurée en fin d'essai).

Le manque de pertinence clinique des différences d'efficacité constatées, la présence de biais importants (procédures méthodologiques non détaillées dans les études sélectionnées, majorité des études incluses sponsorisées par l'industrie pharmaceutique) et l'absence de critère de rémission ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs.

Concernant le critère secondaire d'acceptabilité, la fluoxétine a montré un moindre taux d'effets indésirables que les antidépresseurs tricycliques et la venlafaxine.

Une revue de Cipriani *et al.* en 2012 (44) a pour objectif de comparer l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance du citalopram par rapport à d'autres antidépresseurs dont la miansérine dans la phase aiguë de traitement de la dépression caractérisée.

Méthode : cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- Citalopram *versus* antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (2 essais ; 416 sujets) et imipramine (1 essai ; 472 sujets) ;

- Citalopram *versus* antidépresseurs hétérocycliques : maprotiline (1 essai ; 96 sujets) et miansérine (1 essai ; 336 sujets) ;
- Citalopram *versus* autres ISRS : escitalopram (6 essais ; 1 806 sujets), fluoxétine (2 essais ; 673 sujets), fluvoxamine (1 essai ; 217 sujets), paroxétine (1 essai ; 406 sujets) et sertraline (3 essais ; 551 sujets) ;
- Citalopram *versus* venlafaxine (1 essai ; 151 sujets) ;
- Citalopram *versus* mirtazapine (1 essai ; 270 sujets).

Patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse à la phase aiguë de traitement (entre 6 et 12 semaines) mesurée par le nombre de sujets qui ont présenté :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- la réponse au traitement en phase précoce (entre 1 et 4 semaines) et en phase de suivi (entre 4 et 6 mois) ;
- le nombre de sujets en rémission aux différentes phases de traitement ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression en fin d'essai ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;
- l'acceptabilité évaluée par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour inefficacité ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du nombre de sujets ayant eu au moins un effet indésirable.

La sélection des études est faite par deux auteurs, et l'extraction par plusieurs auteurs.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases *Cochrane* (jusqu'en février 2012), Medline (1966 à 2012) et Embase (1974 à 2012) ; interrogation des bases de données des essais contrôlés des agences sanitaires américaine, britannique, européenne, japonais et australienne ; et une interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : une valeur de I2 supérieure ou égale à 50 % est considérée comme indicateur d'hétérogénéité.

Résultats : Dans cette revue aucune différence significative n'est mise en évidence entre la miansérine *versus* le citalopram sur le critère principal d'efficacité (réponse au traitement entre 6 et 12 semaines).

Il est observé une différence sur le critère secondaire de changement de score de dépression en fin d'essai en faveur de la miansérine *versus* le citalopram sur un seul essai de 58 sujets (SMD : -0,55 ; IC95 % : -1,07 à -0,02 ; p=0,04).

Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère secondaire de taux d'effets indésirables *versus* le citalopram.

Cette revue systématique ne montre, pour toutes les comparaisons effectuées entre les différents antidépresseurs, que les différences statistiquement significatives suivantes pour le critère principal d'efficacité :

- différence d'efficacité en faveur de l'escitalopram *versus* le citalopram en phase aiguë de traitement, entre 6 et 12 semaines, (OR : 1,47 ; IC95 % : 1,08 à 2,02 ; p=0,02 ; 6 essais ; 1 806 sujets) ;

- différence d'efficacité en faveur du citalopram *versus* la paroxétine en phase aiguë de traitement entre 6 et 12 semaines, (OR : 0,65 ; IC95 % : 0,44 à 0,96 ; p=0,03 ; 1 essai ; 406 sujets).

Pour le critère secondaire de rémission entre 6 et 12 semaines, cette revue a mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur de l'escitalopram *versus* le citalopram (OR : 1,94 ; IC95 % : 1,16 à 3,26 ; p=0,01 ; 5 essais ; 1 427 sujets).

Pour les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance, les différences statistiquement différentes sont :

- différence de sorties d'essai pour effets indésirables en faveur du citalopram *versus* les antidépresseurs tricycliques (OR : 0,54 ; IC95 % : 0,38 à 0,78 ; p=0,001 ; 8 essais ; 1 216 sujets) ;
- différence de sujets rapportant au moins un effet indésirable en faveur du citalopram *versus* la venlafaxine (OR : 0,46 ; IC95 % : 0,24 à 0,88 ; p<0,02 ; 1 essai ; 151 sujet).

Les auteurs ont noté que les études utilisées pour la revue sont, en grande majorité, sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant le citalopram, Selon les auteurs l'un des objectifs cliniques des traitements antidépresseurs est de parvenir à la rémission. Or peu d'études incluses ont fourni des données de rémission. De ce point de vue clinique, aucune différence statistiquement significative n'est démontrée par cette revue systématique sur la rémission.

Conclusion de cette revue qui compare le citalopram aux antidépresseurs suivants : amitriptyline, imipramine, maprotiline, miansérine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, venlafaxine et mirtazapine.

Le citalopram n'est pas apparu plus efficace ni mieux toléré que la miansérine sur un seul essai, ce qui ne permet pas de conclure de façon formelle

Sur le critère principal d'efficacité, elle montre une différence dans la réponse au traitement entre 6 et 12 semaines en faveur du citalopram *versus* la paroxétine, et en faveur de l'escitalopram *versus* le citalopram.

Cette revue met en évidence davantage de rémissions entre 6 et 12 semaines sous escitalopram que sous citalopram. Selon les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance de cette étude, le citalopram est mieux accepté et/ou toléré que les antidépresseurs tricycliques et la venlafaxine.

Cette revue présente de nombreux biais : majorité des études financées par la firme commercialisant le citalopram et manque de données sur les rémissions, ce qui ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés.

Une revue de Purgato *et al.* en 2014 (45) a pour objectif de comparer l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance de la paroxétine par rapport à d'autres antidépresseurs dont la **miansérine** dans la dépression caractérisée.

Méthode : cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- paroxétine *versus* « anciens » antidépresseurs : amitriptyline (13 essais ; 1 671 sujets), clomipramine (4 essais ; 1 273 sujets), désipramine (1 essai ; 57 sujets), dothiépine (1 essai ; 134 sujets), imipramine (6 essais ; 587 sujets), lofépramine (2 essais ; 228 sujets), maprotiline (3 essais ; 429 sujets) et **miansérine (4 essais ; 268 sujets)** ;
- paroxétine *versus* autres ISRS : citalopram (1 essai ; 406 sujets), escitalopram (2 essais ; 784 sujets), fluvoxamine (3 essais ; 261 sujets), fluoxétine (10 essais ; 2 353 sujets) et sertraline (2 essais ; 545 sujets) ;

- paroxétine *versus* « nouveaux » antidépresseurs : milnacipran (1 essai ; 302 sujets), venlafaxine (4 essais ; 747 sujets), tianeptine (3 essais ; 648 sujets), mirtazapine (4 essais ; 766 sujets), duloxétine (6 essais ; 1 821 sujets) et agomélatine (1 essai ; 284 sujets).

Les patients sont : Hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement évaluée entre 6 et 12 semaines et mesurée par le nombre de sujets qui ont présenté :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- le nombre de sujets en rémission ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression aux différentes phases de traitement ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;
- l'acceptabilité et la tolérance évaluées par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour inefficacité ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du taux d'effets indésirables.

La sélection des études est faite par deux auteurs ; l'extraction des données est faite par deux auteurs.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases *Cochrane*, Medline, Embase et PsycINFO ; interrogation des bases de données des agences sanitaires américaine, britannique, européenne, japonaise et australienne ; interrogation des registres internationaux d'essais (période de recherche : de 1950 à 2012) ; une interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : l'hétérogénéité est jugée substantielle ou considérable pour des valeurs de I2 supérieures ou égales à 50 %.

Les auteurs ont noté que les études utilisées pour la revue sont, pour la grande majorité, sponsorisées par la firme pharmaceutique commercialisant la paroxétine, ce qui constitue un biais important. Des risques de biais de performance, de détection et de résultats des essais ont été jugés incertains ou élevés par les auteurs.

<u>Résultats</u> : Pour les résultats de cette revue se référer au tableau page 25 dans le sous chapitre Revues systématiques *Cochrane* des ISRS

Cette revue n'a pas mis en évidence de différence significative sur le critère principal d'efficacité pour miansérine *versus* la paroxétine, ni sur les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance.

<u>Conclusion sur la revue</u> qui compare la paroxétine aux antidépresseurs suivants : amitriptyline, clomipramine, désipramine, dothiépine, imipramine, lofépramine, maprotiline, **miansérine,** citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxétine, sertraline, milnacipran, venlafaxine, tianeptine, mirtazapine, duloxétine et agomélatine.

Dans cette revue la paroxétine n'est pas apparue plus efficace ni mieux tolérée que la miansérine.

Sur le critère principal d'efficacité mesurée par la réponse au traitement entre 6 et 12 semaines, le citalopram est supérieur à la paroxétine, mais un seul essai de 406 sujets montre ce résultat.

Sur le critère secondaire de rémission, la clomipramine, la mirtazapine et la venlafaxine sont supérieures à la paroxétine. La paroxétine est mieux tolérée et/ou acceptée que les antidépresseurs tricycliques, et a présenté plus d'arrêts pour effets indésirables que la fluoxétine et la tianeptine.

Il existe dans cette revue des risques de biais liés à la méthodologie des essais inclus et un biais important lié à la sponsorisation des études par la firme commercialisant la paroxétine. C'est pourquoi cette revue ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés.

Conclusion générale sur la miansérine

Conclusion d'après les données des recommandations

Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire en l'absence d'indications particulières, il est recommandé de prescrire en première intention un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » (dont la miansérine) en raison de leur meilleure tolérance et de leur meilleure maniabilité.

Conclusion d'après les données des revues systématiques

Aucune différence significative n'est mise en évidence en faveur de la miansérine *versus* la paroxétine ; *versus* le citalopram ; ni *versus* la fluoxétine.

Remarque importante

Il est recommandé de se référer au site de l'ANSM et aux RCPs des médicaments pour les effets secondaires, les contre-indications, les mises en garde des antidépresseurs.

L'effet indésirable le plus fréquent et/ou important de la miansérine cité par ces recommandations est la sédation.

Selon une recommandation les principaux effets indésirables sont : sédation, rash, ictère et arthralgie. Les troubles sexuels sont peu fréquents et la cardiotoxicité de la miansérine est faible.

Conclusion du groupe de travail

La miandsérine fait partie des antidépresseurs recommandés en première intention.

► Tianeptine

Introduction

L'extrait de l'indication de la tianeptine selon son RCP est : épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) (72).

Les recommandations sur la tianeptine

Pour répondre à la question, les recommandations ci-dessous ont été sélectionnées :

- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2009 (9) ;
- les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14) ;
- les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17) ;

- les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1).

Les recommandations suivantes ne traitent pas de la tianeptine dans leur texte :

National Institute for Health and Clinical Excellence (2) ; *National Institute for Health and Clinical Excellence* (3) ; *British Association for Psychopharmacology* (6) ; *American Psychiatric Association* (4) ; *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (16) ; Malhi *et al.* (12) ; Institut national de santé publique du Québec (15) ; *Clinical Research Center for Depression* (18) ; *Department of Veterans Affairs* (7) ; *Institute for Clinical Systems Improvement* (5) ; *American College of Physicians* (69).

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10) indiquent en 2013 que les ISRS sont principalement envisagés comme traitement de première intention, suivis par la tianeptine entre autres (catégorie de preuve A, recommandation de grade 1). La tianeptine est associée dans ces recommandations aux effets indésirables suivants : effets anticholinergiques, troubles digestifs, et insomnie/agitation.

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9). Ces recommandations de 2009 indiquent que la tianeptine fait partie des traitements antidépresseurs recommandés en première intention.

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14) ne citent pas en 2007 la tianeptine dans les antidépresseurs de première intention. Les principaux effets indésirables de la tianeptine cités par les recommandations sont : sécheresse buccale, constipation, vertiges/syncope, somnolence, hypotension orthostatique, insomnie, cauchemars.

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17) indiquent en 2006 :

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les antidépresseurs ISRS, IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » (dont la tianeptine). Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » (dont la tianeptine) en raison de leur meilleure tolérance.

Les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (1) citent en 2002 :

En l'absence d'indications particulières, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace (grade C). Les ISRS, ISRSNA, et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO obéissent le mieux à ces exigences.

Revues systématiques *Cochrane* sur la tianeptine

Aucune revue systématique *Cochrane* consacrée à la tianeptine n'est disponible à ce jour.

Pour répondre à la question, sont sélectionnées les revues *Cochrane* dans lesquelles la tianeptine est citée dans les études incluses pour le critère principal :

- Cipriani *et al.* (43),
- Purgato *et al.* (45).

Une revue de Cipriani *et al.* en 2010 (43) a pour objectif de comparer l’efficacité, l’acceptabilité et la tolérance de la sertraline par rapport à d’autres antidépresseurs dont la **tianeptine** dans la phase aiguë de traitement de la dépression caractérisée.

Méthode : cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- sertraline *versus* antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (7 essais ; 1 345 sujets), clomipramine (3 essais ; 304 sujets), dothiépine (1 essai ; 207 sujets), imipramine (5 essais ; 641 sujets) et nortriptyline (1 essai ; 210 sujets) ;
- sertraline *versus* antidépresseurs hétérocycliques : maprotiline (1 essai ; 64 sujets) ;
- sertraline *versus* autres ISRS : escitalopram (2 essais ; 489 sujets), citalopram (1 essai ; 400 sujets), fluoxétine (8 essais ; 1 352 sujets), fluvoxamine (1 essai ; 88 sujets) et paroxétine (4 essais ; 664 sujets) ;
- sertraline *versus* IRSNA : venlafaxine (5 essais ; 611 sujets) ;
- sertraline *versus* mirtazapine (2 essais ; 596 sujets) ;
- sertraline *versus* IMAO : moclobémide (2 essais ; 259 sujets) ;
- sertraline *versus* **tianeptine** (1 essai ; 212 sujets).

Patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d’efficacité de cette revue est la réponse au traitement, évaluée entre 6 et 12 semaines, et mesurée par le nombre de sujets qui ont présenté :

- une réduction d’au moins 50 % sur l’échelle de Hamilton (HAM-D), l’échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l’échelle d’impression d’amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- le nombre de sujets en rémission aux différentes phases de traitement ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression en fin d’essai ;
- les scores d’adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;
- l’acceptabilité et la tolérance évaluées par la mesure du taux total de sorties d’essai ; du taux de sorties d’essai pour inefficacité ; du taux de sorties d’essai pour effets indésirables ; du taux d’effets indésirables.

La sélection des études est faite par un auteur puis contrôlée par deux auteurs ; l’extraction est faite par un seul auteur ce qui constitue un biais.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases *Cochrane* et Medline ; interrogation des bases de données des essais des agences sanitaires américaine, britannique, européenne, japonaise et australienne (période de recherche : années antérieures à 2008) ; et une interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L’hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : une valeur de I2 supérieure ou égale à 50 % est considérée comme indicateur d’hétérogénéité.

Résultats : pour les extraits des résultats d’après la revue systématique de Cipriani *et al.* en 2010 (43), se référer au tableau de la page 22 dans le sous chapitre revues systématiques *Cochrane* des ISRS.

Concernant la tianeptine, la revue ne met pas en évidence de différence statistiquement significative sur le critère principal d’efficacité *versus* la sertraline, ni sur les critères secondaires de rémission, de changement de score de dépression, d’acceptabilité et de taux d’effets indésirables.

Les études incluses sont jugées de faible qualité par les auteurs : insuffisance de détails sur le caractère aveugle des études, non exhaustivité des données de résultats pour la moitié des études incluses.

Remarque : la majorité des études, particulièrement celles comparant la sertraline aux antidépresseurs tricycliques et hétérocycliques, sont sponsorisées par le fabricant de la sertraline, ce qui constitue un biais majeur. L'extraction n'est faite que par un seul auteur, ce qui est un autre biais de cette revue.

<u>Conclusion sur la revue</u> : Cette revue ne met pas en évidence de différence significative entre tianeptine et sertraline, sur les critères de cette revue.

Cette revue présente plusieurs biais dont certains sont importants : extraction des données par un seul auteur, sponsorisation des études par la firme commercialisant la sertraline, faible qualité des études incluses, ce qui ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés.

Une revue de Purgato *et al.* en 2014 (45) a pour objectif de comparer l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance de la paroxétine par rapport à d'autres antidépresseurs **dont la tianeptine** dans la dépression caractérisée.

<u>Méthode</u> : cette revue inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- paroxétine *versus* « anciens » antidépresseurs : amitriptyline (13 essais ; 1 671 sujets), clomipramine (4 essais ; 1 273 sujets), désipramine (1 essai ; 57 sujets), dothiépine (1 essai ; 134 sujets), imipramine (6 essais ; 587 sujets), lofépramine (2 essais ; 228 sujets), maprotiline (3 essais ; 429 sujets) et miansérine (4 essais ; 268 sujets) ;
- paroxétine *versus* autres ISRS : citalopram (1 essai ; 406 sujets), escitalopram (2 essais ; 784 sujets), fluvoxamine (3 essais ; 261 sujets), fluoxétine (10 essais ; 2 353 sujets) et sertraline (2 essais ; 545 sujets) ;
- paroxétine *versus* « nouveaux » antidépresseurs : milnacipran (1 essai ; 302 sujets), venlafaxine (4 essais ; 747 sujets), **tianeptine (3 essais ; 648 sujets),** mirtazapine (4 essais ; 766 sujets), duloxétine (6 essais ; 1 821 sujets) et agomélatine (1 essai ; 284 sujets).

Patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement évaluée entre 6 et 12 semaines et mesurée par le nombre de sujets qui ont présenté :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HRSD), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- le nombre de sujets en rémission ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression aux différentes phases de traitement ;
- les scores d'adaptation et de fonctionnement social, de qualité de vie liée à la santé ;
- les coûts pour les soins de santé ;
- l'acceptabilité et la tolérance évaluées par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour inefficacité ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du taux d'effets indésirables.

La sélection des études est faite par deux auteurs ; l'extraction des données est faite par deux auteurs.

La stratégie de recherche documentaire se base sur des recherches électroniques dans les bases *Cochrane*, Medline, Embase et PsycINFO ; interrogation des bases de données des

agences sanitaires américaine, britannique, européenne, japonaise et australienne ; interrogation des registres internationaux d'essais (période de recherche : de 1950 à 2012) et sur une interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 : l'hétérogénéité est jugée substantielle ou considérable pour des valeurs de I2 supérieures ou égales à 50 %.

Résultats : pour les extraits des résultats d'après la revue Purgato (45) se référer au tableau de la page 25 dans le sous chapitre revues systématiques *Cochrane* des ISRS.

Cette revue n'a pas mis en évidence de différence significative sur le critère principal d'efficacité pour tianeptine *versus* la paroxétine, ni sur les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance.

Il est observé une différence significative sur le critère secondaire de sorties d'essai pour effet indésirable en faveur de la tianeptine *versus* la paroxétine (OR : 3,38 ; IC95 % : 1,31 à 8,71 ; 1 essai ; 327 sujets).

Conclusion sur la revue : Cette revue systématique compare la paroxétine à diféfrents antidépresseurs dont tianeptine,

Dans cette revue la paroxétine n'a pas démontré de différence d'efficacité comparativement à la tianeptine. La différence d'acceptabilité (sorties d'essai pour effet indésirable) en faveur de la tianeptine relevée dans cette revue n'est observée que sur un seul essai.

Sur le critère principal d'efficacité mesurée par la réponse au traitement entre 6 et 12 semaines, le citalopram est supérieur à la paroxétine, mais un seul essai de 406 sujets a montré ce résultat.

Sur le critère secondaire de rémission, la clomipramine, la mirtazapine et la venlafaxine sont supérieures à la paroxétine. La paroxétine est mieux tolérée et/ou acceptée que les antidépresseurs tricycliques, et a présenté plus d'arrêts pour effets indésirables que la fluoxétine et la tianeptine.

Il existe dans cette revue des risques de biais liés à la méthodologie des essais inclus et un biais important lié à la sponsorisation des études par la firme commercialisant la paroxétine. Cette revue ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs comparés.

Données de tolérance récentes sur tianeptine

La lettre aux professionnels relative aux cas de pharmacodépendance sous Stablon et aux modifications de conditions de dispensation produite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en 2012 (73) est présentée ci-dessous :

Madame, monsieur, cher confrère,

« A la demande de l'Afssaps, Stablon® a fait l'objet d'une première enquête d'addictovigilance en 2005, puis d'une actualisation des données en 2011.

L'actualisation de l'enquête d'addictovigilance montre une persistance des cas d'abus et de pharmacodépendance à la tianeptine, malgré les mises en garde effectuées à l'attention des professionnels de santé et des patients contre un risque d'abus et de pharmacodépendance en 2007. La fréquence du risque d'abus et de pharmacodépendance est estimée à 1 cas pour 1 000 patients traités. Le profil des sujets surconsommant reste le même, à savoir : femmes de moins de 50 ans, antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, « nomadisme » médical et/ou pharmaceutique, consommation élevée de doses journalières, sevrage ou tentative de sevrage difficiles.

Le rapport bénéfice/risque de Stablon® a été considéré comme favorable par la commission d'AMM du 2 février 2012 après sa récente réévaluation, sous réserve de la mise en place d'un encadrement plus strict des conditions de prescription et de délivrance.

L'ANSM a ainsi décidé de soumettre Stablon® à une partie de la réglementation des stupéfiants pour limiter le risque d'abus et de dépendance.

Les conditions de prescription et de délivrance suivantes seront applicables à partir du 3 septembre 2012 :

- Liste I ;
- Durée de prescription limitée à 28 jours ;
- Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée ;
- Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance ;
- Conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.

Ces dispositions ne s'appliquent qu'aux prescriptions exécutées par les pharmacies d'officine ».

Conclusion générale sur la tianeptine

Conclusion d'après les recommandations :

Très peu de recommandations traitent de la tianeptine. Selon ces recommandations la tianeptine est associée aux effets indésirables suivants : effets anticholinergiques, troubles digestifs, hypotension orthostatique, agitation, insomnie, cauchemars.

Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire en l'absence d'indications particulières, il est recommandé de prescrire en première intention un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » (dont la tianeptine) en raison de leur meilleure tolérance et de leur meilleure maniabilité.

Conclusion d'après les données des revues systématiques : aucune différence significative n'est mise en évidence entre la tianeptine *versus* la sertraline; ni *versus* la paroxétine à part sur pour les sorties d'essai pour effet indésirable en faveur de la tianeptine.

Il est rappelé que la tianeptine est soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants pour limiter le risque d'abus et de dépendance.

Il est recommandé de se référer au site de l'ANSM et aux RCPs des médicaments pour les effets secondaires, les contre-indications, les mises en garde des antidépresseurs.

Conclusion du groupe de travail

La tianeptine est recommandée en troisième intention en raison du risque d'abus et de dépendance.

► Agomélatine

L'extrait de l'indication de mirtazapine selon son RCP est : épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) (74).

Les recommandations

Pour répondre à la question, les recommandations ci-dessous ont été sélectionnées :

- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2009 et 2016 (9, 75) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10).

Les autres recommandations citées dans les paragraphes consacrés aux différentes classes d'antidépresseurs ne citent pas l'agomélatine

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6).

Ces recommandations de 2015 ne citent pas l'agomélatine dans les choix de première intention.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11). Ces recommandations de 2012 indiquent que l'agomélatine peut être considérée comme une option alternative de traitement antidépresseur si un traitement de première intention est inapproprié ou a échoué. (Recommandation de grade B, niveau de preuve 1+).

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9, 75). Ces recommandations en 2009 et 2016 indiquent que l'agomélatine fait partie des traitements antidépresseurs recommandés en première intention.

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10) indiquent en 2013 :

Les ISRS sont principalement envisagés comme traitement de première intention, suivis par l'agomélatine entre autres (catégorie de preuve A, recommandation de grade 1).

Les effets indésirables liés à l'agomélatine et cités par les recommandations sont : troubles digestifs et troubles hépatiques.

Les revues systématiques *Cochrane* sur agomélatine

Pour répondre à la question, ont été sélectionnées :
- une revue systématique *Cochrane* de Guaiana *et al.* (76) ;
- une revue systématique avec méta-analyse de Taylor *et al.* (77).

Une étude contrôlée randomisée *versus* fluoxétine de Shu *et al.* en 2014 (78) n'a pas été sélectionnée, car cette étude est sponsorisée par la firme pharmaceutique commercialisant l'agomélatine et l'un des auteurs travaille pour cette même firme.

Une revue systématique *Cochrane* de Guaiana *et al.* (76) a pour objectif de comparer en 2013 l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance de l'agomélatine par rapport à d'autres antidépresseurs dans la dépression caractérisée.

Méthode : cette revue systématique inclut des essais contrôlés randomisés et compare pour le critère principal :

- agomélatine *versus* ISRS : paroxétine (3 essais ; 1 189 sujets), fluoxétine (4 essais ; 1 862 sujets), sertraline (1 essai ; 313 sujets), escitalopram (2 essais ; 462 sujets) ;
- agomélatine *versus* venlafaxine (3 essais ; 669 sujets).

Patients : hommes et femmes de plus de 18 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement mesurée par le nombre de sujets qui ont présenté en fin d'essai :

- une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle de Hamilton (HAM-D), l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS), ou toute autre échelle ;
- ou un score « bien ou très bien amélioré » (score 1 ou 2) sur l'échelle d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I).

Les critères secondaires sont :

- le nombre de sujets en rémission en fin d'essai ;
- les scores moyens sur les échelles de dépression en fin d'essai ;

- la tolérance et l'acceptabilité évaluées par la mesure du taux total de sorties d'essai ; du taux de sorties d'essai pour inefficacité ; du taux de sorties d'essai pour effets indésirables ; du taux d'effets indésirables.

La sélection des études est faite par deux auteurs, et l'extraction également.

La stratégie de recherche documentaire consiste en une recherche électronique dans les bases *Cochrane*, Medline, Embase et PsycINFO; interrogation des bases de données des essais de l'OMS, d'âgences sanitaires européennes (période de recherche : 1950 à 2013) et une interrogation des firmes pharmaceutiques et des experts.

L'hétérogénéitété des études est jugée sur la statistique I^2 : l'hétérogénéité est jugée substantielle ou considérable pour des valeurs de I^2 supérieures ou égales à 50 %.

Résultats : Le nombre moyen de patients par bras d'essai est de 156 [30-314].La durée des essais est de 6 semaines pour 6 essais, 8 semaines pour 5 essais et 12 semaines pour 2 essais.

Cette revue systématique ne montre, sur le critère principal de réponse au traitement, aucune différence statistiquement significative de l'agomélatine *versus* la classe des ISRS dans son ensemble et *versus* chaque ISRS considéré individuellement, ni *versus* la venlafaxine.

Pour ces mêmes comparateurs, aucune différence significative n'est mise en évidence par cette revue sur le critère secondaire de rémission.

Sur les critères secondaires d'acceptabilité et de tolérance, les seules différences statistiquement significatives mises en évidence sont :

- moins de sujets ont eu des effets indésirables sous agomélatine *versus* ISRS considérés dans leur ensemble (RR : 0,91 ; IC95 % : 0,84 à 0,98 ; p=0,01 ; 6 essais ; 2 490 sujets), *versus* paroxétine (RR : 0,86 ; IC95 % : 0,78 à 0,94 ; p=0,001 ; 2 essais ; 905 sujets), et *versus* escitalopram (RR : 0,81 ; IC95 % : 0,66 à 0,99 ; p=0,04 ; 1 essai ; 137 sujets) ;
- moins de sorties pour toutes causes sont observées sous agomélatine *versus* venlafaxine (RR : 0,40 ; IC95 % : 0,24 à 0,67 ; p=0,0005 ; 2 essais ; 392 sujets) ;
- moins de sorties d'essai pour effets indésirables sont observées sous agomélatine *versus* venlafaxine (RR : 0,30 ; IC95 % : 0,15 à 0,59 ; p=0,0006 ; 2 essais ; 608 sujets).

Les auteurs notent que les résultats de cette revue suggèrent que l'agomélatine n'offre pas d'avantage significatif sur les antidépresseurs comparés dans la phase aiguë de traitement de la dépression, à l'exception de la venlafaxine sur 2 critères secondaires de tolérance et d'acceptabilité. Les auteurs soulignent qu'il n'y avait que quelques essais pour chaque comparaison, ce qui limite le caractère généralisable des résultats. Les auteurs ont relevé des biais : majorité des études sponsorisée par le fabricant de l'agomélatine et inclusion d'études focalisées sur le sommeil et l'anhédonie et non sur la dépression,

Conclusion sur la revue : Cette revue systématique compare l'agomélatine aux antidépresseurs suivants : paroxétine, fluoxétine, sertraline, escitalopram et venlafaxine.

Sur le critère principal d'efficacité, aucune différence significative n'est mise en évidence dans la réponse au traitement en phase aiguë sous agomélatine *versus* les antidépresseurs comparés.

Sur les critères secondaires de tolérance et d'acceptablibilté :

- sur le nombre de sujets ayant eu des effets indésirables, *versus* les ISRS dans leur ensemble, *versus* paroxétine et *versus* escitalopram ;
- sur les sorties pour toutes causes et pour effets indésirables *versus* venlafaxine ;

Les différences observées dans cette revue sous agomélatine ne permettent pas de conclure en raison de nombreux biais (études incluses d'effectifs réduits, sponsorisation des études par la firme commercialisant l'agomélatine.)

Une revue systématique avec méta-analyse de Taylor *et al.* en 2014 (77) a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'agomélatine.

Méthode : Cette revue inclut des études randomisées contrôlées ayant évalué l'efficacité de 25 à 50 mg par jour d'agomélatine (doses recommandées dans l'AMM) à la phase aiguë de traitement (entre 6 et 12 semaines) de la dépression caractérisée.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est le changement de scores sur les échelles de dépression en fin de phase aiguë de traitement. Les échelles utilisées sont les échelles de Hamilton (HAM-D) et de Montgomery-Asberg (MADRS). La réponse au traitement et la rémission selon la définition propre à chaque essai inclus sont des critères secondaires de cette revue.

La plupart des essais ont défini la réponse au traitement comme une réduction d'au moins 50 % des scores sur les échelles de mesure, et la rémission comme un score inférieur ou égal à 7 (HAM-D) ou 12 (MADRS). Les arrêts d'essai pour toutes causes et pour effets indésirables sont également des critères secondaires.

La recherche documentaire a utilisé les bases Medline, PubMed, Embase et Cochrane (période de recherche : de leur début à 2013). Des contacts avec l'EMA et la firme pharmaceutique commercialisant agomélatine ont complété cette recherche.

Deux auteurs ont sélectionné les études et deux auteurs ont indépendamment extrait les données.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I^2 : l'hétérogénéité est jugée comme considérable pour des valeurs de I^2 supérieures à 50 %.

Résultats **:** 20 essais en intention de traiter (7 460 sujets) sont inclus dans la méta-analyse. Les sujets sont suivis pendant 6 à 12 semaines.

Les comparateurs sont le placebo ou les antidépresseurs suivants :

- escitalopram (2 essais) ;
- fluoxétine (4 essais) ;
- sertraline (1 essai) ;
- paroxétine (4 essais) ;
- venlafaxine (2 essais).

Agomélatine *versus* placebo : 12 études incluant 3 951 sujets randomisés sont incluses.

- sur le critère principal d'efficacité, il est observé une différence significative en faveur de l'agomélatine sur la modification des scores de dépression (SMD 0,24 ; IC95 % : 0,12 à 0,35 p = 0,001).
- sur le critère secondaire de réponse au traitement comme définie par chaque essai inclus, il est observé une différence significative en faveur de l'agomélatine *versus* placebo (RR : 1,25 ; IC95 % : 1,11 à 1,41 p=0,002).
- sur 11 études rapportant les données de rémission, il n'est pas mis en évidence de différence significative entre l'agomélatine et le placebo.
- il n'est pas mis en évidence de différence significative entre l'agomélatine et le placebo sur les critères secondaires des arrêts pour toutes causes et pour effets indésirables.

Les auteurs citent comme biais potentiels dans leur revue systématique : la durée courte des études, la présence d'études de moindre qualité méthodologique, l'absence pour certaines études d'un critère principal basé sur les modifications des scores de dépression, l'utilisation de 2 doses différentes d'agomélatine (25 et 50 mg) dans les études utilisées.

Agomélatine *versus* antidépresseurs : 13 études incluant 4 559 sujets randomisés sont incluses.

- sur le critère principal d'efficacité, il n'est pas observé de différence significative entre les groupes comparés sur la modification des scores de dépression.

- pour chaque antidépresseur considéré individuellement, une seule différence est observée sur la variabilité du critére principal en faveur de l'agomélatine versus la sertraline (SMD : 0,23 ; IC95 % : 0,01 à 0,46 ; 1 essai).
- sur le critère secondaire de réponse au traitement comme définie par chaque essai inclus, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes.

Sur 8 études rapportant les données de rémission, il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les groupes.

- il n'est pas mis en évidence de différence significative entre l'agomélatine et le groupe des antidépresseurs sur le critère secondaire des arrêts pour toutes causes.
- il est mis en évidence une différence significative en faveur de l'agomélatine *versus* le groupe des antidépresseurs sur le critère secondaire des arrêts pour effets indésirables (RR : 0,61 ; IC95 % : 0,48 à 0,78 ; 13 essais).

Conclusion sur la revue : Cette revue systématique compare l'agomélatine aux antidépresseurs suivants : escitalopram, fluoxétine, sertraline, paroxétine et venlafaxine. Cette étude ne pas montre pas de supériorité d'efficacité mise en évidence de l'agomélatine *versus* les antidépresseurs comparés sur le critère principal de modification du score de dépression.

La supériorité constatée dans cette revue de l'agomélatine *versus* le groupe des antidépresseurs sur un seul critère secondaire : un moindre taux de sorties d'essai pour effets indésirables est à relativiser en raison des biais présents notamment celle des études incluses de courte durée, ce qui ne permet pas de rendre compte des effets indésirables survenant parfois après plusieurs semaines de traitement, tels que l'hépatotoxicité.

Données récentes de tolérance sur l'agomélatine

Selon la lettre aux professionnels, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2013 (79)

ANSM Octobre 2013

« Valdoxan (agomélatine) : Nouvelle contre-indication et rappel concernant l'importance de surveiller la fonction hépatique

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En octobre 2012, Les Laboratoires Servier, en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ont informé les professionnels de santé de cas graves d'hépatotoxicité liés à l'utilisation de Valdoxan et ont souligné l'importance de surveiller la fonction hépatique.

Cette lettre vous est adressée à titre de rappel et afin de vous informer des nouvelles recommandations concernant Valdoxan en raison d'autres cas d'effets indésirables hépatiques graves rapportés.

En résumé :

Des cas d'atteinte hépatique, dont des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ou ayant nécessité une transplantation, sont rapportés chez des patients traités par Valdoxan présentant des facteurs de risque hépatique.
Valdoxan est contre-indiqué chez les patients dont les transaminases sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.
Il est rappelé aux prescripteurs que des contrôles de la fonction hépatique doivent être réalisés chez tous les patients traités par Valdoxan ; le traitement doit être immédiatement arrêté si le patient présente des symptômes ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique.
Les prescripteurs doivent informer leurs patients des symptômes suggérant une atteinte hépatique, et leur recommander d'arrêter immédiatement Valdoxan et de consulter en urgence un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Patients âgés > 75 ans :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Valdoxan (25 à 50 mg/jour) ont été établies chez les patients âgés déprimés (< 75 ans). Aucun effet significatif n'est documenté chez les patients âgés > 75 ans. Par conséquent, Valdoxan ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Les informations présentes dans cette lettre ont été rédigées en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Informations complémentaires de sécurité d'emploi :

Valdoxan (agomélatine) est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

Le risque d'élévation des transaminases chez les patients traités par Valdoxan est connu depuis son autorisation de mise sur le marché en février 2009. Des cas d'atteinte hépatique, incluant des insuffisances hépatiques (quelques cas ayant entrainé une issue fatale ou une transplantation chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique), des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales ainsi que des cas d'hépatite et d'ictère ont été rapportés chez des patients traités par Valdoxan depuis sa commercialisation. La plupart de ces cas sont survenus au cours des premiers mois de traitement. La nature des lésions hépatiques semblait principalement hépatocellulaire. Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques sont généralement revenues à des valeurs normales.

La revue des données issues des études cliniques a montré que les élévations des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) ont été observées plus particulièrement chez des patients traités à la posologie de 50 mg d'agomélatine (2,5 % *versus* 1,4 % à la posologie 25 mg). Dans la pratique quotidienne, certains patients ont présenté des réactions hépatiques à la suite d'une augmentation de la posologie.

Etant donné que les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) n'ont pas été strictement suivies (surveillance de la fonction hépatique, facteurs de risque d'atteinte hépatique), l'Agence Européenne du Médicament a conclu que les bénéfices apportés par Valdoxan sont supérieurs aux risques, à la condition que des mesures supplémentaires de minimisation du risque soient mises en place. Par conséquent, le RCP et la notice doivent être renforcés en contre-indiquant Valdoxan chez les patients dont les transaminases dépassent 3 fois la limite supérieure des valeurs normales et en insistant sur les mises en garde existantes concernant la fonction hépatique. Il est donc rappelé aux prescripteurs la nécessité de réaliser des contrôles de la fonction hépatique chez tous les patients traités par Valdoxan, comme détaillé ci-dessous :

- à l'instauration du traitement ;
- puis périodiquement après 3 semaines, 6 semaines (fin de la phase aigüe), et après 12 semaines et 24 semaines (fin de la phase de maintien),
- avec la même fréquence de contrôle que ci-dessus en cas d'augmentation de la posologie de Valdoxan, chaque fois que cela s'avère cliniquement nécessaire,
- en cas d'augmentation des transaminases sériques chez un patient, le contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48 heures,
- il est également rappelé aux prescripteurs que Valdoxan est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique, c'est-à-dire en cas de cirrhose ou de maladie hépatique évolutive,
- en outre, en l'absence de démonstration d'un bénéfice significatif de Valdoxan chez les patients très âgés (> 75 ans) et de la vulnérabilité de cette tranche d'âge, Valdoxan ne doit pas être prescrit chez les patients de 75 ans et plus.

Conclusion générale sur l'agomélatine

Peu de recommandations traitent de l'agomélatine. La majorité l'indique comme faisant partie des traitements à envisager en première intention. Il est rappelé que :

- l'agomélatine est contre-indiquée chez les patients ;
- dont les transaminases dépassent 3 fois la limite supérieure des valeurs normales ;
- atteints d'une insuffisance hépatique, c'est-à-dire en cas de cirrhose ou de maladie hépatique évolutive ;
- agés de 75 ans et plus.

La prescription d'agomélatine impose un bilan hépatique systématiquement contrôlé

- à l'instauration du traitement ;
- puis périodiquement après 3 semaines, 6 semaines (fin de la phase aigüe), et après 12 semaines et 24 semaines (fin de la phase de maintien),
- avec la même fréquence de contrôle que ci-dessus en cas d'augmentation de la posologie de Valdoxan, chaque fois que cela s'avère cliniquement nécessaire.
- En cas d'augmentation des transaminases sériques chez un patient, le contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48 heures.
- Il est également rappelé aux prescripteurs que Valdoxan est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique, c'est-à-dire en cas de cirrhose ou de maladie hépatique évolutive.

Il est recommandé de se référer au site de l'ANSM et aux RCPs des médicaments pour les effets secondaires, les contre-indications, les mises en garde des antidépresseurs.

<u>Conclusion d'aprés les revues systématiques</u>

Selon une revue systématique *Cochrane* de Guaiana *et al.* (76) sur le critère principal d'efficacité, aucune différence n'est mise en évidence dans la réponse au traitement en phase aiguë sous agomélatine *versus* paroxétine, fluoxétine, sertraline, escitalopram et venlafaxine. Dans cette revue les différences observées sous agomélatine pour les critères de tolérance et d'acceptabilité *versus* les ISRS dans leur ensemble, *versus* paroxétine, *versus* escitalopram et *versus* venlafaxine ne permettent pas de conclure en raison de nombreux biais.

Taylor *et al.* en 2014 (77) ne montrent pas de différence d'efficacité de l'agomélatine *versus* les antidépresseurs comparés sur la modification du score de dépression.

La différence constatée de l'agomélatine *versus* le groupe des antidépresseurs sur un seul critère secondaire (moins de sorties d'essai pour effets indésirables) est à relativiser en raison des biais présents notamment celle des études incluses de courte durée

<u>Conclusion du groupe de travail</u>

L'agomélatine est recommandée en troisième intention en raison de sa toxicité hépatique.

► Vortioxétine

Introduction

Pour répondre à la question ont été sélectionnées :

- l'avis de la Comission de la transparence de la HAS de février 2015 sur la vortioxétine (80) ;
- le RCP de vortioxétine (81) ;
- la recommandation de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6) car elle seule traite de la vortioxétine dans son argumentaire. La recommandation de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5) n'a pas été sélectionnée car elle indique uniquement dans son argumentaire que de nouveaux antidépresseurs comme la vortioxétine sont disponibles, mais les données sur leur utilisation au long cours sont limitées ;

- une méta-analyse de Citrome (82) ;
- une étude contrôlée randomisée de Katona *et al.* (83) ;
- une étude contrôlée randomisée de Montgomery *et al.* (84).

Les études contrôlées randomisées suivantes n'ont pas été sélectionnées :

- étude contrôlée randomisée de Mahableshwarkar *et al.* (85) : il s'agit d'une étude contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle sur l'efficacité et la tolérance de 2 doses de vortioxétine (10 et 15 mg/jour) chez les adultes dépressifs. Dans cette étude, la vortioxétine n'a pas différé de façon statistiquement significative du placebo sur le score MADRS après 8 semaines de traitement. Elle fait partie des études négatives incluses dans la méta-analyse de Citrome (82) ;
- étude contrôlée randomisée de Jacobsen *et al.* (86) : il s'agit d'une étude contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle sur l'efficacité et la tolérance de 2 doses de vortioxétine (10 et 20 mg/jour) chez les adultes dépressifs. Dans cette étude, seule la dose de 20 mg/jour de vortioxétine a différé de façon statistiquement significative du placebo sur le score MADRS après 8 semaines de traitement. Elle fait partie des études incluses dans la méta-analyse de Citrome (82).

La vortioxétine est un nouvel antidépresseur dont le mécanisme d'action repose sur la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et sur l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT) (80).

Les données suivantes sont extraites du résumé des caractéristiques du produit (81).

Indications thérapeutiques : Brintellix est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

Posologie et mode d'administration **:** La posologie initiale et recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Arrêt du traitement : Les patients traités par Brintellix peuvent arrêter brutalement la prise du médicament, sans réduction progressive de la dose.

Populations spéciales

Personnes âgées : La posologie minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée comme la posologie initiale chez les patients âgés de 65 ans et plus. La prudence est recommandée lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, chez lesquels les données sont limitées.

Inhibiteurs du cytochrome P450 : En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée si un puissant inhibiteur du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) est associé au traitement par Brintellix.

Inducteurs du cytochrome P450 : En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique de vortioxétine peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par Brintellix.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Brintellix chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration : Brintellix doit être administré par voie orale.Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique : La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des toutes premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale laisse penser que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportements ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Convulsions : La survenue de convulsions est un risque potentiel associé au traitement par antidépresseurs. Par conséquent, Brintellix doit être introduit prudemment chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou les patients présentant une épilepsie instable. Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des convulsions ou chez qui une augmentation de la fréquence des convulsions est observée.

Syndrome sérotoninergique (SS) ou syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Le Syndrome Sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), qui sont des affections mettant en jeu le pronostic vital, peuvent survenir avec Brintellix. Le risque de SS ou de SMN est augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques (dont les triptans), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (dont les IMAO), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes de la dopamine. L'apparition de signes et symptômes de SS ou de SMN chez les patients doit être surveillée. Les symptômes associés au Syndrome Sérotoninergique incluent des modifications de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée). Le cas échéant, le traitement par Brintellix doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Episodes maniaques/hypomanie : Brintellix doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques/hypomanie et il doit être arrêté en cas d'accès maniaque.

Hémorragie : Des anomalies hémorragiques, comme des ecchymoses, un purpura et d'autres troubles hémorragiques, comme des hémorragies gastro-intestinales ou gynécologiques, ont été rarement rapportés avec les antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). La prudence est recommandée chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des

médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire [par exemple, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS)] et chez les patients présentant des tendances/troubles hémorragiques connus.

Hyponatrémie : Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) a été rapportée dans de rares cas lors de l'utilisation d'antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients à risque, tels que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose du foie ou en cas d'association avec des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie.

L'arrêt de Brintellix doit être envisagé chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique et une prise en charge médicale adaptée doit être instituée.

Personnes âgées : Les données sur l'utilisation de Brintellix chez les patients âgés ayant un épisode dépressif majeur sont limitées. Ainsi, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus, avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour.

Insuffisance rénale : Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Il convient donc de faire preuve de prudence.

Insuffisance hépatique : La vortioxétine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients.

Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées. Les effets indésirables étaient généralement légers ou modérés et sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement.Les effets étaient généralement transitoires et n'ont, pour la plupart, pas nécessité d'arrêt du traitement.Les effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les nausées, sont survenus plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont récapitulés ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 27. Principaux effets indésirables de la vortioxétine

CLASSE DE SYSTEMES D'ORGANES	FREQUENCE	EFFET INDESIRABLE
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux
Affections du système nerveux	Fréquent Fréquence indéterminée	Sensations vertigineuses Syndrome sérotoninergique
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent	Nausées Diarrhée, constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Peu fréquent	Prurit, incluant prurit généralisé Sueurs nocturnes

Description d'une sélection d'effets indésirables

Patients âgés : Pour des posologies supérieures ou égales à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, le taux de sorties d'essais était supérieur chez les patients âgés de 65 ans et plus.Pour des posologies supérieures ou égales à 20 mg de vortioxétine une fois par jour, l'incidence des nausées et des constipations était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (42 % et 15 % respectivement) que chez les patients âgés de moins de 65 ans (27 % et 4 % respectivement).

Dysfonction sexuelle : Dans les études cliniques, la dysfonction sexuelle a été évaluée avec l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Des doses de 5 à 15 mg n'ont pas montré de différence par rapport au placebo. Cependant, la dose de 20 mg de vortioxétine a été associée à une augmentation des dysfonctions sexuelles émergeant au cours du traitement (*treatment emergent sexual dysfunction* : TESD).

Effet de classe : Des études épidémiologiques, principalement conduites chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant un médicament des classes pharmacologiques d'antidépresseurs ISRS ou tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu, et on ne sait pas si la vortioxétine est concernée par ce risque.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, principalement par oxydation par le CYP2D6, et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9.

Données sur l'efficacité de la votioxétine

Recommandation de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6)

Cette recommandation indique dans son argumentaire en 2015 que 12 essais cliniques ont été réalisés pour évaluer l'efficacité de la vortioxétine : 9 ont montré des résultats positifs de la vortioxétine *versus* placebo.

Quand des comparateurs actifs ont été inclus dans la méthodologie de l'étude, aucune différence significative n'a été trouvée, à l'exception d'une étude dans laquelle l'efficacité de la vortioxétine a été supérieure à celle du comparateur (agomélatine) chez les sujets dépressifs qui n'avaient pas répondu de façon adéquate à un traitement par ISRS ou IRSNA.

L'argumentaire note que les points suivants, s'ils sont confirmés, sont importants en pratique clinique : absence de prise de poids, absence d'effet significatif sur l'intervalle QTc, pas de dysfonction sexuelle à la dose journalière de 10 mg de vortioxétine. La vortioxétine produit des effets positifs sur les tests de fonction cognitive.

La méta-analyse de Citrome de 2014 (82)

Remarque à l'attention des lecteurs : les données de l'avis de la CT de la HAS de février 2015 sur la vortioxétine (80) ont servi à la rédaction d'une partie- de ce paragraphe.

Une méta-analyse d'études pivotales (82) publiée en 2014 a pour objectif de synthétiser les données disponibles concernant l'efficacité et la tolérance de la vortioxétine dans le traitement des troubles dépressifs caractérisés.

Méthode de la méta-analyse :

La stratégie de recherche documentaire consiste en l'interrogation des bases de données électroniques des études pivotales : Pubmed, clinicaltrials.gov et clinicaltrialsregister.eu, sans restriction de date ou de langue. L'interrogation est réalisée le 7 août 2013. Une recherche complémentaire de posters présentés lors de congrès américains de neuropsychopharmacologie et de psychiatrie en 2012 et 2013 est effectuée. Le laboratoire commercialisant la vortioxétine est

sollicité pour fournir la copie de posters de résultats d'études primaires présentés lors d'autres congrès.

L'auteur sélectionne les études randomisées contrôlées et les études ouvertes en excluant les études dans lesquelles la vortioxétine est utilisée dans le traitement du trouble « anxiété généralisée ».L'extraction des données est faite par l'auteur qui sélectionne les études.

Pour évaluer l'efficacité de la vortioxétine, cette méta-analyse se base sur les changements de scores sur l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS) et l'échelle de Hamilton (HDRS-24) définis dans les études. L'auteur procède au calcul

NNT (number needed to treat) pour le critère de réponse au traitement par vortioxétine *versus* placebo et le critère de rémission sous vortioxétine *versus* placebo.
NNH (number needed to harm) de la vortioxétine *versus* placebo pour le critère des arrêts à cause d'un effet indésirables, et pour chaque type d'effet indésirable.

Les 14 études incluses dans la méta-analyse font l'objet de 4 analyses différentes selon le type d'étude :

- analyse 1 : essais de courte durée contrôlés *versus* placebo chez les sujets non âgés (11 études) ;
- analyse 2 : essai dans la prévention des rechutes (1 étude) ;
- analyse 3 : essai chez les sujets âgés (1 étude) ;
- analyse 4 : essai contrôlé *versus* agomélatine après échec d'un ISRS ou IRSNA (1 étude).

Analyse 1 : Essais de courte durée contrôlés versus placebo chez les sujets non âgés.

La sélection de l'auteur porte sur 11 essais randomisés contrôlés de courte durée (6-8 semaines) conduits pour évaluer l'efficacité de la vortioxétine *versus* placebo dans le traitement des sujets non âgés atteints de troubles dépressifs caractérisés. Les résultats sont publiés pour 5 études, et disponibles dans des présentations de posters pour 4 études. Quatre essais sont réalisés en dehors des États-Unis, 5 dans les États-Unis et 2 sont sans précision de localisation.

Le critère d'inclusion des sujets âgés de plus de 18 ans comprend : un score MADRS d'au moins 30 pour 2 études, d'au moins 26 pour 6 études, et d'au moins 22 pour une étude. L'épisode dépressif doit durer depuis au moins 3 mois.Les sujets avec un risque suicidaire ou une dépression résistante sont exclus.La majorité des essais ne rapportent pas si les patients sont hospitalisés ou non.

La vortioxétine est testée, selon les études, à des doses fixes de 1 / 2,5 / 5 / 10 / 15 et 20 mg en une prise par jour. Cinq essais incluent des contrôles actifs (venlafaxine dans un essai à la dose maximale de 225 mg/jour et duloxétine dans 4 essais à la dose maximale de 60 mg/jour).

Le critère de jugement principal des études incluses est la variation du score sur l'échelle MADRS (sauf pour 3 études : échelle HDRS-24) entre l'inclusion et après 6 à 8 semaines de traitement.

Les critères secondaires sont :

- la réponse au traitement correspondant à une diminution d'au moins 50 % du score sur l'échelle de dépression en fin de traitement ;
- la rémission correspondant à un score inférieur ou égal à 10 sur l'échelle MADRS en fin de traitement ;
- la tolérance.

Selon les études, l'analyse principale était réalisée :

- soit par une analyse de covariance (ANCOVA) sur la population FAS (*full analysis set*) définie comme la population ayant reçu au moins une dose de produit et pour lesquels au moins une

évaluation du critère principal était disponible avec la méthode LOCF pour les données manquantes ;
- soit par une analyse de modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) réalisée sur les seules données observées (OC) de la population FAS.

Les participants sont âgés de moins de 75 ans ; leur âge moyen varie de 42 à 48 ans, les femmes étant majoritaires de 55 à 78 %. Le taux d’achèvement des essais varie de 74 à 90 %.

Selon les données de l’avis de la CT de la HAS (80) pour le critère principal de jugement, l’efficacité à court terme de la vortioxétine sur la diminution des symptômes dépressifs à des doses comprises entre 1 et 20 mg/jour est démontrée (différence statistiquement significative) pour au moins un dosage de vortioxétine dans 5 études chez l’adulte :

- Dans l’étude 11492A, la diminution des symptômes sur l’échelle MADRS à 6 semaines est de - 5,9±1,4 et de - 5,7±1,4 points dans les groupes vortioxétine 5 et 10 mg/jour comparativement au placebo. Le groupe contrôle venlafaxine est également supérieur au placebo sur la diminution du score MADRS (- 6,4±1,4 comparativement au placebo).
- Dans l’étude 305, la diminution des symptômes sur l’échelle HAM-D24 à 8 semaines est de - 3,5±1,0, - 4,1±1,0 et de - 4,9±1,0 points dans les groupes vortioxétine 1, 5 et 10 mg/jour comparativement au placebo.
- Dans l’étude 13267A, la diminution des symptômes sur l’échelle MADRS à 8 semaines est de - 5,5±1,1 et de - 7,1±1,1 points dans les groupes vortioxétine 15 et 20 mg/jour comparativement au placebo. Le groupe contrôle duloxétine est également supérieur au placebo sur la diminution du score MADRS (- 9,5±1,1 comparativement au placebo).
- Dans deux études 315 et 316 réalisées exclusivement aux Etats-Unis, la vortioxétine est plus efficace que le placebo à la dose de 20 mg mais pas à la dose de 15 mg (étude 315) ou de 10 mg (étude 316).

Selon la méta-analyse de Citrome de 2014 (82) quatre études ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative entre la vortioxétine et le placebo sur la diminution des symptômes dépressifs, dont les études de Mahableshwarkar *et al.* et Jacobsen *et al.* (85, 86).

En excluant les études non positives pour la vortioxétine, et en excluant les doses non autorisées par la FDA (1 et 2,5 mg/jour de vortioxétine), le NNT de réponse au traitement par vortioxétine *versus* placebo est de 7 (IC95 % : 6-9). Le NNT de rémission sous vortioxétine *versus* placebo est de 11 (IC95 % : 8-17).

En excluant les doses non autorisées par la FDA, le NNH d’arrêt pour cause d’effet indésirable sous vortioxétine *versus* placebo est de 36 (IC95 % : 24-70). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (incidence supérieure ou égale à 5 % et au moins 2 fois celle observée sous placebo) sont : nausées (26,1 %), constipation (4,6 %) et vomissements (4,6 %), avec des NNH *versus* placebo respectivement de : 6 (IC95 % : 6-7), 64 (IC95 % : 37-240) et 28 (IC95 % : 23-38). L’auteur ne rapporte pas d’incidence plus élevée de dysfonctions sexuelles, de prise de poids, de somnolence et de sédation sous vortioxétine *versus* placebo.

Analyse 2 : Essai en prévention de rechute. Cet essai est une étude de type « arrêt de traitement » multicentrique, randomisée, en double aveugle de supériorité *versus* placebo d’une durée de 24 semaines. L’objectif est d’évaluer l’efficacité de la vortioxétine en traitement d’entretien comparativement au placebo chez des patients atteints d’un épisode dépressif caractérisé.

Les critères d’inclusion sont :

- sujets ayant un épisode dépressif caractérisé ;
- sujets âgés de 18 à 75 ans ;
- épisode dépressif caractérisé d’au moins 4 semaines, avec au moins un épisode antérieur ;
- score MADRS d’au moins 26.

639 sujets reçoivent un traitement en phase ouverte de 12 semaines de 5 à 10 mg/jour de vortioxétine. Les sujets considérés comme en rémission (score MADRS inférieur à 10) sont randomisés en 2 bras : poursuite de la vortioxétine à dose identique ou placebo (étude en double aveugle).

Le critère de jugement principal d'efficacité est le délai de survenue d'une rechute. La rechute est définie par un score de 22 ou plus sur l'échelle MADRS, ou une réponse thérapeutique jugée insuffisante par l'investigateur.

400 sujets sont randomisés ; 396 sont inclus dans l'analyse d'efficacité : 204 dans le groupe vortioxétine, 192 dans le groupe placebo.

Dans la phase ouverte, le score moyen MADRS chute de 32,3 +/-4,1 à l'inclusion à 7,0 +/- 6,4 à la semaine 12. A la semaine 12, 75,7 % des sujets sont répondeurs (définis comme une diminution d'au moins 50 % du score MADRS), et 68,7 % sont en rémission.

Dans la phase en double aveugle, le taux de rechute sous vortioxétine est de 27/204 (13 %), et de 50/192 (26 %) sous placebo.

Selon la méthode de Kaplan-Meier, les patients traités par la vortioxétine ont présenté une probabilité significativement plus faible de rechute au cours des 24 semaines de la phase double aveugle (13 %) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (26 %) (hazard ratio [HR] : 2,01 [IC 95 % : 1,26 ; 3,21] ; p = 0,0035).

Analyse 3 : essai chez les sujets âgés. Cet essai de Katona *et al.* (83) est détaillé ci-dessous dans la partie « études contrôlées randomisées ».

Analyse 4 : essai *versus* agomélatine : cet essai de Montgomery *et al.* (84) est détaillé ci-dessous dans la partie « études contrôlées randomisées ».

Etude contrôlée randomisée de Katona *et al.* (83)

L'objectif de cette étude publiée en 2012 est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la vortioxétine utilisée à la dose de 5 mg/jour et comparée à un placebo pendant 8 semaines chez les sujets âgés dépressifs.

Méthode : Il s'agit d'une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée *versus* placebo incluant 452 sujets de 7 pays, de février 2009 à février 2010.

Les sujets sont randomisés (1 :1 :1) pour recevoir : 5 mg/jour de vortioxétine, 60mg/jour de duloxétine (référence) ou un placebo.

Les critères d'inclusion sont :

- épisode dépressif caractérisé depuis au moins 4 semaines ;
- au moins un épisode dépressif antérieur avant l'âge de 60 ans ;
- score MADRS supérieur ou égal à 26.

L'analyse de l'efficacité est faite en intention de traiter modifiée (sur tous les sujets ayant au moins une évaluation valide de la mesure principale d'efficacité).Le calcul du nombre de sujets nécessaires est fait a priori.

Le critère principal d'efficacité est le changement de score sur l'échelle HAM-D24 entre l'inclusion et la 8ème semaine de traitement.

Les critères secondaires incluent : l'évaluation cognitive (mesurée par 2 tests : *Rey Auditory Verbal Learning test* (RAVLT) et *Digit Symbol Substitution Test* (DSST)), la réponse au traitement (définie comme une diminution du score sur l'échelle de dépression d'au moins 50 %) et la rémission (définie comme un score inférieur ou égal à 7 sur l'échelle HAM-D17).

Trois traitements sont considérés : vortioxétine, placebo et duloxétine (60 mg/jour), mais la comparaison avec la duloxétine n'est pas considérée.

La tolérance au traitement est évaluée à chaque visite par une question ouverte ; les effets indésirables notés par l'investigateur ou rapportés par le sujet sont enregistrés.

Résultats : 453 sujets sont inclus. Un patient inclus qui n'a pris aucun des traitements de l'étude est exclus. La répartition entre les groupes de traitement est la suivante : 145 sujets dans le groupe placebo, 156 dans le groupe vortioxétine et 151 dans le groupe duloxétine, sans différence significative selon les données cliniques et démographiques. L'âge moyen est de 70,6 ans, 2/3 des sujets sont des femmes. Le score HAM-D24 de base est de 29,0.

La vortioxétine à la dose de 5 mg/jour est significativement supérieure au placebo (p=0,0011) sur le critère principal d'efficacité à la 8ème de traitement, avec une différence de -3,3 points sur l'échelle HAM-D24. La duloxétine à la dose de 60 mg/jour est également significativement supérieure au placebo (p=0,0011) sur le critère principal d'efficacité à la 8ème de traitement, avec une différence de -5,5 points sur l'échelle HAM-D24.

Sur le critère secondaire de réponse au traitement, la vortioxétine à la dose de 5 mg/jour est supérieure au placebo à la 8ème semaine de traitement, quelle que soit l'échelle utilisée (HAM-D24 ; MADRS ; CGI-I) (respectivement 53,2 % vs 35,2 % p<0,01 ; 59,7 % vs 35,9 % p<0,01 ; 61,7 % vs 38 % p<0,001).

Sur le critère secondaire de réponse au traitement, la doluxétine à la dose de 60 mg/jour est supérieure au placebo à la 8ème semaine de traitement, quelle que soit l'échelle utilisée (HAM-D24 ; MADRS ; CGI-I) (respectivement 63,3 % vs 35,2 % p<0,001 ; 70,7 % vs 35,9 % p<0,001 ; 72,1 % vs 38 % p<0,001).

Sur le critère secondaire de rémission, la vortioxétine à la dose de 5 mg/jour est supérieure au placebo à la 8ème semaine de traitement, quelle que soit l'échelle utilisée (HAM-D17≤7 ; MADRS≤10 ; CGI-S≤2) (respectivement 29,2 % vs 19,3 % p<0,05 ; 33,8 % vs 20,7 % p<0,05 ; 33,1 % vs 19,3 % p<0,001).

Sur le critère secondaire de rémission, la duloxétine à la dose de 60 mg/jour est supérieure au placebo à la 8ème semaine de traitement, quelle que soit l'échelle utilisée (HAM-D17≤7 ; MADRS≤10 ; CGI-S≤2) (respectivement 34,7 % vs 19,3 % p<0,01 ; 46,9 % vs 20,7 % p<0,001 ; 40,8 % vs 19,3 % p<0,001).

Sur le critère de la cognition, la vortioxétine, mais pas la duloxétine, montre une amélioration *versus* placebo sur les résultats du test DSST (p<0,05). La vortioxétine et la duloxétine sont supérieures au placebo sur les résultats du test RAVLT.

Concernant la tolérance, les résultats biologiques, les signes vitaux, le poids et les paramètres de l'ECG n'ont pas statistiquement différé entre les groupes de traitement. Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (21,8 % dans le groupe vortioxétine *versus* 8,3 % dans le groupe placebo p<0,01).

Etude randomisée de Montgomery *et al.* (84)

L'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de la vortioxétine à celles de l'agomélatine après 8 semaines chez des patients atteints d'un épisode dépressif caractérisé ayant une réponse insuffisante à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA).

Méthode Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle de non-infériorité *versus* agomélatine d'une durée de 12 semaines, incluant 501 sujets de 14 pays, de janvier 2012 à décembre 2012. Les sujets inclus sont des adultes entre 18 et 75 ans hospitalisés ou ambulatoires atteints d'un trouble dépressif majeur (DSM IV) :

- ayant un épisode dépressif caractérisé de sévérité modérée à sévère avec un score MADRS ≥ 22 ;
- d'une durée < 1 an ;

- traités depuis au moins 6 semaines par un ISRS (sauf fluoxétine et fluvoxamine) ou un IRSNA.

Les patients avec une dépression résistante (au moins deux traitements antidépresseurs d'une durée ≥ 6 semaines ou définie comme résistante par l'investigateur), ceux jugés à risque élevé de suicide par l'investigateur et ceux ayant fait une tentative de suicide dans les 6 mois précédents sont exclus.

Les sujets reçoivent immédiatement après l'arrêt de l'ISRS ou de l'IRSNA :

- de la vortioxétine à la dose de 10 mg ou 20 mg/jour : 10 mg/jour pendant 7 jours puis dose flexible entre 10 mg et 20 mg/jour jusqu'à la semaine 4, posologie fixe au-delà ;
- de l'agomélatine à la dose de 25 mg ou 50 mg/jour : 25 mg/jour pendant 15 jours puis dose flexible entre 25 et 50 mg/jour jusqu'à la semaine 4, posologie fixe au-delà.

Le critère de jugement principal est la variation de la sévérité de l'épisode dépressif évaluée par le score sur l'échelle MADRS à l'inclusion et après 8 semaines de traitement (analyse MMRM mixed model for repeated measurements, utilisant un test de non-infériorité, suivi par un test de supériorité). L'analyse de l'efficacité est faite en intention de traiter modifiée – FAS full analysis set (sur tous les sujets ayant une évaluation valide à l'inclusion et au moins une évaluation valide de la mesure principale d'efficacité en cours de traitement).

Les critères secondaires incluent la réponse au traitement, la rémission et la tolérance. La tolérance au traitement est évaluée à chaque visite par une question ouverte ; les effets indésirables notés par l'investigateur ou rapportés par le sujet sont enregistrés.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est fait a priori. La non-infériorité est établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements sur le score MADRS à la semaine 8 est ≤ 2 points.

Résultats : Au total, 501 sujets sont randomisés ; l'analyse FAS, MMRM porte sur 493 sujets : 252 dans le groupe vortioxétine et 241 dans le groupe agomélatine. Les sujets ont un âge moyen de 46 ans et environ ¾ sont des femmes. Le score MADRS moyen à l'inclusion est de 28,9 +/- 4,2.

Les traitements avant le changement d'antidépresseur étaient : sertraline (24,0 %), escitalopram (18,6 %), citalopram (18,4 %), venlafaxine (17,2 %), paroxétine (14,7 %) et duloxétine (6,1 %).

La différence entre la vortioxétine et l'agomélatine sur l'évolution du score MADRS à 8 semaines est de - 2,2 [IC95 % : - 3,5 ; - 0,8 ; p=0,0018]. La borne supérieure de l'IC (-0,8) étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (+2), la non-infériorité de la vortioxétine est démontrée *versus* l'agomélatine.

L'intervalle de confiance à 95 % de la différence excluant le 0 et étant en faveur de la vortioxétine, la supériorité statistique de la vortioxétine *versus* l'agomélatine est également démontrée.

Il y a 20,9 % d'arrêts prématurés dans le bras vortioxétine et 26,0 % dans le bras agomélatine. Les principaux motifs d'arrêt sont la survenue d'effets indésirables (5,9 % dans le bras vortioxétine, 9,5 % dans le bras agomélatine) et une réponse clinique insuffisante (4,3 % dans le bras vortioxétine, 7,0 % dans le bras agomélatine).

Le nombre de sujets rapportant un effet indésirable d'une fréquence supérieure ou égale à 5 % est de 137 (54,2 %) dans le groupe vortioxétine et de 127 (52,5 %) dans le groupe agomélatine. Les nausées sont le seul effet indésirable plus fréquent dans le groupe vortioxétine (16,2 %) que dans le groupe agomélatine (9,1 %).

Données sur la tolérance de la vortioxétine

Il est recommandé de se référer au site de l'ANSM et aux RCPs des médicaments pour les effets secondaires, les contre-indications, les mises en garde des antidépresseurs.

D'après l'avis du 4 février 2015 de la Commission de la transparence (CT) de la HAS sur la vortioxétine (80), les données des 12 études cliniques à court terme *versus* placebo ont été groupées correspondant à un total de 3 904 personnes traitées par la vortioxétine.

La proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable a été de 64 % dans les groupes vortioxétine et de 58 % dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec la vortioxétine ont été les nausées (21 à 31 % *versus* 8 % dans le groupe placebo et 34 % dans le bras contrôle duloxétine).Les autres événements indésirables plus fréquemment rapportés avec la vortioxétine qu'avec le placebo étaient les diarrhées, les vomissements, la constipation et les sensations vertigineuses.

L'incidence des tentatives de suicide a été de 0,10 % [IC95 % : 0,03 % ; 0,26 %] dans le groupe vortioxétine et de 0,05 % [IC95 % : 0,001 % ; 0,28 %] dans le groupe placebo.

Il n'a pas été observé de différence entre la vortioxétine et le placebo sur la survenue d'un allongement du QT (0,3 % *versus* 0,2 %). L'incidence des événements indésirables rénaux (0,1 %) et hépatiques (0,8 %) était faible et similaire à celle du groupe placebo.

L'incidence des dysfonctionnements sexuels a été de 1,6 % dans le groupe vortioxétine *versus* 0,9 % dans le groupe placebo et 4,5 % dans le groupe duloxétine.

La survenue de symptômes de sevrage a été évaluée dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement dans les études 11492A, 13267A, 315, 316 et 303. Les résultats sur la survenue de symptômes de sevrage ont été contradictoires ne permettant pas de conclure à l'absence de symptômes de sevrage ni à un risque significatif de symptômes de sevrage associé à la vortioxétine. Le RCP autorise l'arrêt de la vortioxétine sans réduction progressive de la dose.

D'après l'avis, sont mentionnés les risques suivants :

- risques importants identifiés : aucun ;
- risques importants potentiels :
  - précipitation de métabolites dans les reins et voies biliaires,
  - convulsions / crises convulsives,
  - effets sur la reproduction,
  - idées suicidaires et comportement suicidaire,
  - syndrome sérotoninergique,
  - hyponatrémie,
  - hémorragie,
  - Hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né.

Conclusion sur le chapitre vortioxétine

Conclusion d'après les données de la littérature

Dans son avis de février 2015, la CT de la HAS conclut : l'efficacité à court terme (6 à 8 semaines) de la vortioxétine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été évaluée au cours de 12 études de supériorité *versus* placebo (80).

Dans une méta-analyse ayant inclus l'ensemble des 11 études réalisées chez l'adulte, la vortioxétine aux doses de 5, 10 et 20 mg/jour a été plus efficace que le placebo sur la diminution des symptômes sur le score MADRS. Les différences *versus* placebo étaient :

- de - 2,3 points [- 3,9 à - 0,6] pour vortioxétine 5 mg/jour (6 études) ;
- de - 3,6 points [-5,0 à - 2,2] pour vortioxétine 10 mg/jour (7 études) ;
- de - 4,6 points [- 6,6 à - 2,6] pour vortioxétine 20 mg/jour (5 études) ;

La dose de 15 mg/jour ne s'est pas différenciée du placebo (2 études dont une étude négative).

Une étude a montré une efficacité de la vortioxétine 5 mg à 8 semaines sur la diminution des symptômes de dépression chez le sujet de 65 ans ou plus. Les résultats sur le pourcentage de répondeurs étaient également favorables à la vortioxétine avec des pourcentages de réponse compris entre 34 % et 74 %. Parmi les 12 études *versus* placebo, cinq études dont trois réalisées exclusivement aux Etats-Unis ont été négatives. La problématique des études négatives concerne l'ensemble des antidépresseurs récents. Une évolution de la sélection des patients et des conditions de réalisation des études pourraient être à l'origine de cette tendance.

BRINTELLIX a été statistiquement supérieur à l'agomélatine sur la diminution des symptômes sur l'échelle MADRS à 8 semaines (- 2,16 points [IC95 % : - 3,51 ; - 0,81]). La différence observée n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

La Commission regrette que la seule comparaison directe disponible soit celle *versus* agomélatine, l'efficacité de la vortioxétine comparativement aux contrôles actifs des études *versus* placebo (venlafaxine et duloxétine) n'ayant pas été formellement testée.

A long terme, dans une étude *versus* placebo « d'arrêt de traitement », les patients traités par BRINTELLIX ont eu une probabilité significativement plus faible de récidive à 24 semaines (13 %) que ceux qui ont reçu le placebo (26 %) (HR : 2,01 [IC 95 % : 1,26 ; 3,21]).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été les nausées. Il n'a pas été observé de différence entre la vortioxétine et le placebo sur la survenue d'un allongement du QT (0,3 % dans les études à court terme) et l'incidence des événements rénaux et hépatiques (< 1 %). Une augmentation du risque suicidaire n'a pas été mise en évidence dans le cadre des études cliniques. Comme pour les autres antidépresseurs, ce risque fait l'objet d'une surveillance renforcée dans le cadre du plan de gestion des risques.

<u>Conclusion du groupe de travail</u>

Le groupe de travail souhaite positionner la vortioxétine en troisième intention en raison du peu de recul sur sa tolérance.

1.2 Choix d'un antidépresseur

► Introduction

Pour répondre à cette question ont été sélectionnées 15 recommandations :

- du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) en 2016 (75) ;
- de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2016 et 2013 (5, 55) ;
- de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) en 2015 (6) ;
- du *National Health Service* (NHS) *Choices* en 2014 (87) ;
- de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
- du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) en 2011 (88) ;
- de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2011 (62) ;
- de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) en 2011 (56) ;
- de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2010 (4, 89) et 2011 (90) ;
- du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) en 2009 (9) ;
- du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en 2009 (2) ;
- du *Department of Veterans Affairs* (DVA) en 2009 (7) ;
- de l'*American College of Physicians* (ACP) en 2008 (69) ;
- de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2006 (17) ;
- de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2002 (1).

► Les recommandations

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (75).

Ces recommandations en 2016 indiquent qu'elles classent les traitements antidépresseurs comme étant de 1ère ligne, 2ème ligne en fonction du niveau de preuve et du support clinique.

Ce support clinique fait référence à l'application des opinions des experts du comité du CANMAT afin de s'assurer que les interventions basées sur des preuves sont faisables et pertinentes pour la pratique clinique. Par conséquent, les traitements avec un niveau de preuve élevé peut etre rétrogradé à une ligne de traitement inférieure en raison de préoccupations cliniques tels que les effets indésirables ou le profil de tolérance.

- un antidépresseur de 1ère ligne :
  - à un niveau de preuves 1 ou 2 plus un support clinique
  - Le support clinique se réfère à un avis d'expert du CANMAT pour s'assurer que les interventions basées sur des preuves sont faisables et pertinentes pour la pratique clinique
- un antidépresseur de 2ème ligne :
  - à un niveau de preuve ≥3 plus un support clinique ;
  -
- un antidépresseur de 3ème ligne :
  - a un niveau de preuve 4 ou plus et un support clinique
  -

Tableau A. Antidépresseurs de 1ère ligne, 2ème et 3ème ligne d'après les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2016 (75)

Antidépresseur de 1ère ligne **(niveau de preuve 1)**	Agomélatine Bupropion Citalopram Desvenlafaxine Duloxétine Escitalopram Fluoxétine Fluvoxamine Miansérine Milnacipran Mirtazipine Paroxétine Sertraline Venlafaxine Vortioxétine
Antidépresseur de 2ème ligne **(niveau de preuve 1)**	Levomilnacipran; Moclobémide Quétiapine Selegiline Trazodone vilazodone
Antidépresseur de 3eme ligne **(niveau de preuve 1)**	Phenelzine tranycypromine reboxetine

Ces recommandations proposent un alogorithme pour le choix d'un antidépresseur de 1ère ligne en se basant sur:

- Les facteurs cliniques du patient et des médicaments (tableau B)
- Les interactions médicamenteuses potentielles (tableau C)
- La tolérance

Tableau B. Facteurs à prendre en compte pour le choix d'un antidépresseur selon les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2016 (75)

Facteurs du patient	Facteurs du médicament
Caractéristiques cliniques et dimensionnelles Comorbidités Réponse et effets indésirables lors de l'usage antérieur d'antidépresseur Préférences du patient	Efficacité comparative Tolérance comparative (potentiels effets indésirables) Interactions potentielles avec les autres médicaments Simplicité d'utilisation Cout et disponibilté

Des antidépresseurs sont recommandés selon certaines caractéristiques (dimensionelles) de l'épisode dépressif caractérisé (troubles cognitifs, troubles du sommeil, symptomes somatiques)

Troubles cognitifs

- Les antidépresseurs recommandés sont : Vortioxétine (niveau de preuve 1) ; Bupropion (niveau de preuve 2) ; Duloxétine (niveau de preuve 2) ; un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (niveau de preuve 2 avec uniquement comparaison avec le placebo) ; Moclobémide (niveau de preuve 3)
- Les données disponibles sont limitées en ce qui concerne les effets bénéfiques d'autres antidépresseurs et leur diférence d'efficacité.

Troubles du sommeil

- Les antidépresseurs recommandés sont : Agomélatine (niveau de preuve 1) ; Mirtazipine (niveau de preuve 2) ; Quétiapine (niveau de preuve 2) ; Trazodone (niveau de preuve 2)
- Les effets bénéfiques sur le sommeil doivent être équillibrés avec les potentiels effets indésirables (exemple : sédation diurne)

Symptomes somatiques

- Les antidépresseurs recommandés sont :
  - Duloxétine pour les douleurs (niveau de preuve 1) ;
  - Un autre Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline pour les douleurs (niveau de preuve 2) ;
  - Bupropion pour la fatigue (niveau de preuve 1) ;
  - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine pour la fatigue (niveau de preuve 2) ;
  - Duloxétine pour l'énergie (niveau de preuve 2) ;

- Peu d'antidépresseurs ont été étudiés pour les symptomes somatiques autre que la douleur. Les études comparant les antidépreseurs pour la douleur et d'autres symptomes sont rares.

Tableau C. Potentielles interactions médicamenteuses impliquant les nouveaux antidépresseurs d'après les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2016 (75)

Potentiel d'interactions Minimal ou faible	Potentiel d'interactions modéré	Potentiel d'interactions élevé
• Citalopram • Desvenlafaxine • Escitalopram • Mirtazipine • Venlafaxine	• Agomélatine (substrat IA2) • Bupropion (Inhibiteur 2D6) • Duloxétine (inhibiteur 2D6 et substrat IA2) • Levomilnacipran (substrat 3A4) • Setraline (inhibiteur 2D6) • Vilazodone (substrat 3A4) • Vortioxétine (substrat 2D6)	• Fluoxétine (inhibiteur 2D6, 2C19) • Fluvoxamine (inhibiteur 2D6, 2C19, 3A4) • Moclobémide (précaution de IMAO) • Paroxétine (inhibiteur 2D6) • Selégiline (précaution de IMAO)

Ces recommandations indiquent que :

- Les interactions médicamenteuses peuvent potentiellement réduire l'efficacité d'un antidépresseur ou d'un autre médcament et augmenter les effets indésirables ;
- Les effets d'un antidépresseur spécifique sur les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) et de la p-glycoprotéine doivent être pris en compte lors du choix d'un antidépresseur
- Les interactions cliniquement significatives sont habituellement causées par des agents qui sont des inhibiteurs du CYP incluant la fluoxétine, paroxétine et fluvoxamine. Les interactions avec des inhibiteurs modérés du CYP incluant bupropion, duloxétine et sertraline sont rarement cliniquement significatives excepté lorsque les doses sont élevées.
- Il n' ya pas de preuve solide d'interactions médicamenteuses cliniquement significative qui implique la glycoprotéine P et les antidépresseurs

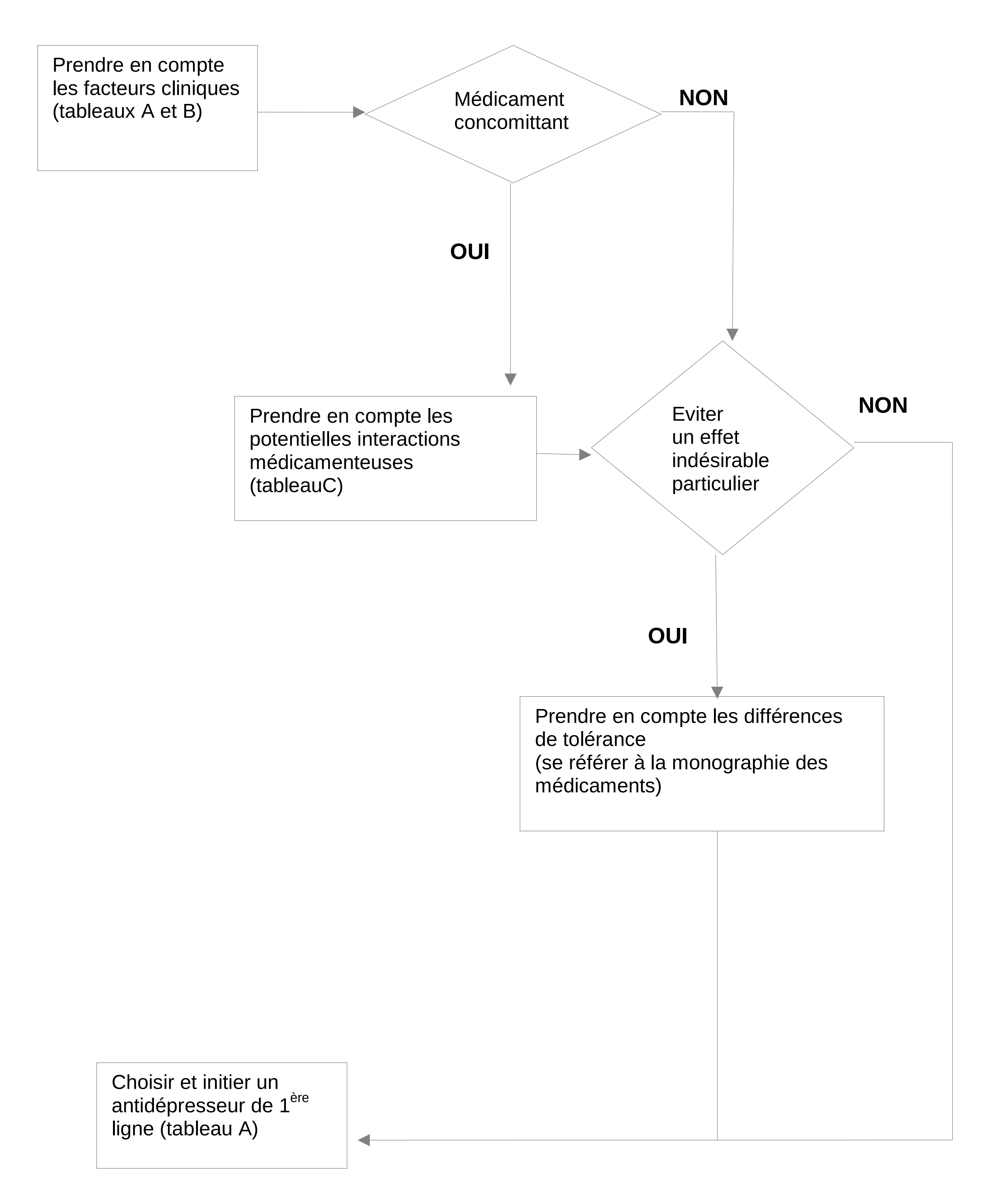


Figure 1. Algorithme pour le choix d'un antidépresseur, d'après les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2016 (75)

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5, 55). Ces recommandations en 2016 et 2013 indiquent :

L'efficacité en situation réelle des médicaments antidépresseurs est généralement comparable entre les classes et dans les classes thérapeutiques. Cependant, il y a des différences dans les effets indésirables causés par les classes thérapeutiques et les médicaments.

Le choix du médicament antidépresseur doit être fondée sur :

- les antécédents du patient et de sa famille sur la réponse à des traitements antérieurs antidépresseurs (le cas échéant) ;
- l'expérience du clinicien avec des antidépresseurs spécifiques ;
- les préférences du patient ;
- le profil des effets indésirables (ex : sédation, stimulation, prise de poids, impact sur la vie sexuelle). Les antidépresseurs avec des effets indésirables cholinergiques contribuent à la sécheresse buccale/xérostomie, caries, gingivites et maladies parodontales. Ce risque doit être discuté avec le patient avant l'initiation de ces médicaments ;
- la sécurité en cas d'overdose ;
- la disponibilité et les coûts ;
- les interactions médicamenteuses ;
- les impacts positifs ou négatifs sur les comorbidités psychiatriques ou les pathologies médicales (par exemple sur le sevrage tabagique, trouble de l'attention hyperactivité).

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations en 2015 indiquent 3 types d'éléments pour le choix d'un antidépresseur : l'efficacité, la tolérance et d'autres facteurs qui sont indiqués ci-dessous.

Efficacité

Les classes d'antidépresseurs ont une efficacité similaire en usage de 1ère ligne pour la majorité des patients ayant une dépression (niveau de preuve I).

Venlafaxine, escitalopram et sertraline apparaissent être marginalement plus efficaces que les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (niveau de preuve I).

Pour escitalopram la dose de 20 mg/jour peut être à un degré significatif pour les patients sévèrement malades (niveau de preuve II).

Des comparaisons indirectes utilisant une méta-analyse en réseau a également trouvé une efficacité marginale bénéfique pour mirtazapine par rapport aux autres antidépresseurs de nouvelle génération (niveau de preuve II).

Les preuves sont insuffisantes pour choisir entre les antidépresseurs sur la base du profil de symptômes, la mélancolie, les comorbidités ou la psychose (niveau de preuve I-II) excepté pour une étude dans laquelle sertraline est plus efficace que desipramine dans les dépressions caractérisées avec une comorbidité de troubles compulsifs (niveau de preuve II).

Il n'y a pas de preuve solide pour un effet cliniquement important du genre sur la réponse à différents antidépresseurs bien que les femmes plus jeunes puissent tolérer moins bien les tricycliques que les hommes (niveau de preuve I-II).

Aucun facteur biologique cliniquement utile n'est identifié (niveau de preuve II).

Sécurité

Les anciens tricycliques et les nouveaux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont moins bien tolérés que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, lorsqu'ils sont évalués par le critére « arrêt du traitement » dans les essais contrôlés randomisés, bien que ces différences soient petites (niveau de preuve I).

Il y a une différence significative des profils des effets indésirables des antidépresseurs (niveau de preuve I-II) avec comme principales différences entre 3 groupes qui sont :

- (i) les tricycliques et le inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (effets muscariniques, étourdissements et transpiration) ;
- (ii) les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (effets gastro intestinaux, effets stimulants, et effets indésirables sexuels ;
- (iii) mirtazapine (sédation et prise de poids).

Les antidépresseurs (incluant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ne sont pas associés à un risque accru de suicide (niveau de preuve I) et des études écologiques montrent qu'ils sont associés à une réduction du taux risque de (niveau de preuve II)

Les antidépresseurs (incluant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ne paraissent pas être associés à une augmentation cliniquement significative du risque de comportement suicidaire chez les adultes (niveau de preuve I), bien qu'une sensibilité individuelle ne puisse pas être exclue. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont associés à une petite augmentation d'idées/comportements suicidaires non fatals (<1 %).

Les tricycliques et les IMAO constituent le groupe d'antidépresseur qui a la toxicité la plus forte et le potentiel de causer un décès en cas d'overdose par rapport aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et à la plupart des nouveaux antidépresseurs. Clomipramine et venlafaxine ont une toxicité intermédiaire (niveau de preuve II).

Certains antidépresseurs peuvent augmenter l'intervalle QTc (niveau de preuve I). Il est conseillé si cela est possible d'éviter de leur co-prescription avec un autre médicament susceptible d'allonger le QTC (niveau de preuve IV).

Les prescripteurs doivent connaitre les potentielles interactions médicamenteuses incluant l'inhibition/modulation des enzymes hépatiques et le syndrome de sécrétion inappropriée en hormone anti diurétique (niveau de preuve S).

Autres facteurs

Donner le choix du traitement au patient n'améliore pas l'évolution de la la dépression mais prendre en considéreration la préférence du patient améliore l'adhésion au traitement et peut améliorer l'évolution (niveau de preuve I).

Des prédicteurs pharmacogénétiques de la réponse au traitement ne sont pas disponibles. Il y a des preuves très limitées que des antécédents personnels ou familiaux prédisent une réponse différentielle au tricycliques et aux IMAO (niveau de preuve II). Aucun niveau de preuve n'est disponible pour les nouveaux antidépresseurs.

Pour le choix d'un antidépresseur, les recommandations sont :

Faire correspondre le choix de l'antidépresseur avec la nécessité du patient autant que possible, en prenant en compte la probabilité des effets secondaires à court et à long terme.

En l'absence de facteurs particuliers, choisir l'antidépresseur qui est le mieux toléré et présentant la plus grande sécurité en cas d'overdose. Il y a davantage d'arguments pour démontrer que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont les choix de 1ère ligne, que pour les nouveaux antidépresseurs (Recommandation de grade D).

Les antidépresseurs tricycliques anciens doivent généralement être réservés aux situations d'échec des antidépresseurs de 1ère ligne (recommandation de grade D).

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase doivent généralement être réservés aux patients pour lesquels le traitement antidépresseur de 1ère ligne n'a pas été efficace et doivent être initiés uniquement par des praticiens ayant une expertise pour traiter les troubles de l'humeur (recommandation de grade D).

Chez les patients les plus sévèrement malades, et dans d'autres situations ou l'optimisation de l'efficacité est d'une importance fondamentale, envisager la clomipramine (recommandation de

grade B), la venlafaxine (150 mg) (recommandation de grade B), l’escitalopram (20 mg) (recommandation de grade B), sertraline (recommandation de B), l’amitriptyline (recommandation de grade C), ou la mirtazapine (recommandation de grade C) par préférence aux autres antidépresseurs.

Dans la dépression psychotique, préférer associer initialement un antidépresseur à un antipsychotique plutôt que de traiter avec un antidépresseur seul (recommandation de grade A) ou un antipsychotique seul (recommandation de grade A).

D’autres facteurs à considérer lors du choix d’un antidépresseur incluent :

- la préférence du patient (recommandation de grade B) ;
- les troubles psychiatriques associés qui peuvent répondre spécifiquement à une classe d’antidépresseur (exemple : Troubles obsessionnels compulsifs et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) (recommandation de grade B) ;
- la réponse antérieure à un médicament particulier (recommandation de grade D), la tolérance et les effets indésirables à un traitement antérieur donné (recommandation de grade D) ;
- le profil des effets secondaires vraisemblables (exemple : sédation, troubles sexuels, prise de poids) (recommandation de grade C) ;
- la faible létalitée du surdosage si il y a un antécédent ou une probabilité de surdosage (recommandation de grade D) ;
- les comorbidités somatiques qui peuvent rendre l’antidépresseur plus nocif ou moins bien toléré (recommandation de grade C) ;
- les médicaments concomitants qui peuvent interagir avec l’antidépresseur (recommandation de grade C) ;
- un antécédent familial d’une réponse différente aux antidépresseurs lors du choix entre un tricyclique et un inhibiteur de la monoamine oxydase (recommandation de grade C) ;
- la présence de caractéristiques atypiques (réponse moins bonne avec l’imipramine qu’avec phenelzine) (recommandation de grade B).

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (87). Ces recommandations en 2014 indiquent :

Le choix d’un antidépresseur doit prendre en considération les éléments suivants :

- l’anticipation des effets indésirables ;
- la préférence du patient ;
- la toxicité du surdosage ;
- les interactions potentielles avec les médicaments concomitants et les pathologies ;
- la perception du patient de l’efficacité et de la tolérance
- les antécédents du patient et de sa famille ;
- la réponse aux traitements des épisodes antérieurs ;
- le coût.

Les recommandations canadiennes de l’Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15). Ces recommandations indiquent en 2012 :

Le choix d’un traitement antidépresseur devrait reposer sur les facteurs cliniques tels que le profil des symptômes, la comorbidité, le profil de tolérabilité, la réponse antérieure aux traitements, les interactions médicamenteuses, les préférences du patient, le coût.

Les médicaments suivants sont recommandés en première intention en raison de leur profil d’innocuité et de tolérance :

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ;
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ;

- les médicaments récents (antagoniste des récepteurs adrénergiques α2, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, inhibiteur non sélectif de la recapture de la noradrénaline).

Ces médicaments cités ci-dessus sont plus avantageux que les agents plus anciens, dont les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés comme médicaments de deuxième intention, pour des raisons de tolérance et d'innocuité.

Tableau 28. Facteurs influençant le choix d'un antidépresseur d'après les recommandations de l'Institut national de santé publique du Québec, 2012 (15)

Facteurs individuels	Facteurs thérapeutiques
L'âge et le sexe La sévérité Le sous-type diagnostique Les troubles concomitants La réponse précédente La sensibilité aux effets indésirables Les biomarqueurs potentiels	L'efficacité/la tolérance/l'innocuité L'efficacité en situation réelle Les interactions potentielles avec d'autres médicaments La simplicité d'utilisation Le syndrome de sevrage Le coût La comparaison entre le médicament de marque et la formule générique

Il faut tenir compte de la toxicité en cas de surdosage lors de la prescription d'un antidépresseur ou si la personne prend d'autres médicaments. Au besoin, limiter la dose de médicament disponible.

Comparativement à d'autres antidépresseurs d'usage courant, qui sont aussi efficaces et recommandés en soins de première ligne :

la venlafaxine est associée à un risque accru de décès en cas de surdosage ;
les antidépresseurs tricycliques sont associés à un risque plus élevé de surdosage.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (88) indiquent en 2011 :

Chaque classe d'antidépresseur a ses caractéristiques et ses précautions d'usage uniques. Il est nécessaire que le prescripteur considère ces facteurs et ces précautions lorsqu'il sélectionne un antidépresseur pour être prescrit. Ces facteurs incluent :

- le profil des effets indésirables ;
- la sécurité et la tolérance ;
- les médicaments concomitants ;
- les patients avec un antécédent de réponse antérieure ;
- le risque de décès en cas de surdosage.

Des sources d'informations pharmacologiques plus détaillées doivent être référées pour assurer la sécurité et l'efficacité de l'usage de l'antidépresseur.

Un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine doit être utilisé comme un médicament de 1ère ligne pour traiter la dépression, en raison de son rapport bénéfice-risque favorable, de sa meilleure tolérance et sécurité en cas de surdosage (recommandation de Grade A, niveau 1++).

Un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine doit être prescrit comme un médicament de 1ère ligne de la dépression pour traiter les patients avec une affection

cardiovasculaire concomitante, en raison de son ratio bénéfice-risque favorable (recommandation de Grade A, niveau 1++).

Les antidépresseurs plus récents peuvent aussi être considérés comme d’autres options de première ligne pour traiter la dépression. Ils incluent (grade A, niveau 1++) :

- les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de la norépinéphrine (exemple : venlafaxine)
- les antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (exemple : mirtazapine)
- les inhibiteurs de la recapture de la norépinéphrine et de la dopamine (exemple : bupropion).

Lorsqu’il existe des interactions avec d’autres médicaments, utiliser l’escitalopram ou la sertraline qui doivent être envisagés en raison.

- d’une propension plus rare pour les interactions médicamenteuses ;
- ils apparaissent possiblement protecteurs d’évènements futurs indésirables cardiaques (recommandation de Grade D, niveau 4).

En raison de leurs effets secondaires cardio toxiques, les antidépresseurs tricycliques doivent être évités chez les patients à haut risque de maladie cardiovasculaire, arythmie et troubles cardiaques (Grade A, niveau 1++).

Les antidépresseurs plus anciens et les inhibiteurs de la monoamine oxydase doivent être réservés aux situations ou les traitements de première ligne ont échoué (recommandation de Grade A, niveau 1+).

Quand un traitement antidépresseur doit être prescrit, l’adapter au patient ayant la dépression et à son problème de santé chronique, et prendre en compte les éléments suivants (recommandation de Grade D, niveau 3) :

- la présence de troubles supplémentaires de santé physique ;
- les effets secondaires des antidépresseurs, qui peuvent avoir un impact sur une pathologie sous-jacente en particulier, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peuvent résulter ou exacerber une hyponatrémie, particulièrement chez les sujets âgés ;
- les interactions avec d’autres médicaments.

Les recommandations de l’Organisation mondiale de la santé (OMS) (62). Ces recommandations en 2011 indiquent :

- Choisir un antidépresseur dans le formulaire national ou celui de l’OMS. La fluoxétine [mais pas les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)] et l’amitriptyline [ainsi que d’autres antidépresseurs tricycliques (ATC)] sont des antidépresseurs figurant dans le formulaire de l’OMS et également sur la liste modèle OMS des médicaments essentiels.
- Lors du choix d’un antidépresseur à l’intention d’une personne, prendre en compte le tableau de symptômes qu’il présente, le profil d’effets secondaires du médicament envisagé et l’efficacité des éventuels traitements antidépresseurs antérieurs.
- En présence d’une comorbidité: avant de prescrire un antidépresseur, examiner les interactions potentielles entre l’antidépresseur envisagé et l’autre maladie et entre les médicaments. Consulter le formulaire national ou celui de l’OMS.
- L’adjonction à l’antidépresseur d’un autre médicament psychotrope exige une supervision ou la consultation d’un spécialiste.

Le guide ramène à ce document de l’OMS qui date de 2009 (91) qui indique :

Si plus d’un antidépresseur est disponible, les soignants doivent choisir le médicament le plus approprié pour chaque patient en prenant en considération les éléments suivants :

- L’inclusion dans la liste de l’OMS EML : Cette liste inclut les médicaments les plus efficaces, sécurisants et coût-efficacité ;

- Les antécédents de réactivité aux antidépresseurs: Si le patient présente des antécédents de réactivité, le soignant doit envisager de traiter le patient avec un antidépresseur chez les personnes qui ont une dépression modérée à sévère, ayant déjà répondu sans effet indésirable intolérable à un médicament spécifique, ce médicament doit être choisi. Si le patient n'a pas répondu à ce traitement ou a eu l'un des effets indésirables intolérables, ce médicament ne doit plus être prescrit ;
- Comorbidités : Si le patient souffre de pathologies médicales spécifiques, certains médicaments doivent au mieux être évités (exemple amitriptyline doit être évité chez le sujet âgé avec de problèmes cardiaques si un suivi électrocardiographique régulier n'est pas réalisable ; venlafaxine doit être prescrit avec prudence chez les sujets qui ont une hypertension artérielle).
- Plausible impact des effets indésirables : L'impact subjectif des effets indésirables doit être pris en compte (exemple : l'importance des troubles sexuels varie entre les hommes et les femmes et entre des groupes d'âge différents.
- Coût : Cela peut être variable selon le système de santé dans lequel l'antidépresseur est prescrit.
- Nouveau/ancien médicament : Une règle générale est qu'il est sage de prescrire des médicaments bien connus, puisque le profil d'effets indésirables des nouveaux médicaments devient clair seulement après quelques années de pratique.

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56) indiquent en 2011 de prendre en compte les éléments suivants pour le choix d'un antidépresseur :

Il n'y a pas d'antidépresseur supérieur. Des revues systématiques n'ont pas montré un seuil net de différence entre l'efficacité et la tolérance des antidépresseurs de seconde génération.

Les succès antérieurs : utiliser ce qui a déjà fonctionné chez le patient lors d'un usage antérieur.

Le 1er choix : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont les médicaments de 1ère ligne en raison de leur facilité d'utilisation, les effets secondaires habituellement tolérables et la sécurité en cas d'overdose.

La paroxétine ne doit pas être un 1er choix en raison de potentiels effets tératogènes et des problèmes concernant les symptômes de sevrage. Les agents tricycliques et les IMAO sont considérés comme des traitements de 2ème ou 3ème ligne. Les IMAO sont habituellement prescrits par les spécialistes.

Le coût : Le coût de médicaments d'une même classe thérapeutique peut varier de façon significative .Plusieurs médicaments sont actuellement disponibles sous forme générique.

Expliquer les effets secondaires potentiels:

L'antécédent de crise d'épilepsie : Utiliser un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine en cas d'antécédent d'une crise d'épilepsie. Bupropion diminue le seuil épileptogène.

La douleur chronique : En général, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peuvent être moins utiles pour la douleur, et un médicament mixte tel que la mirtazapine, venlafaxine ou duloxétine ou un tricyclique doit être envisagé.

Les interactions médicamenteuses : Une inquiétude théorique existe lors de l'utilisation d'antidépresseurs qui ont de propriétés inhibitrices du CYP2D6 de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P et est également un modulateur des récepteurs sélectifs des œstrogènes. Certains oncologues recommandent de ne pas utiliser le tamoxifène avec la fluoxétine, paroxétine, bupropion ou duloxétine.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline qui ne sont pas de inhibiteurs potentiels de ces enzymes incluent la venlafaxine, citalopram, escitalopram et sertraline.

Les effets secondaires : des preuves suggèrent que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peuvent augmenter la perte osseuse et augmenter le risque de facture de fragilité chez les sujets âgés. En plus, le risque peut être augmenté pour les saignements gastro-intestinaux, particulièrement chez les patients qui également sous anti-inflammatoire non stéroïdien.

Les recommandations sont :

Il n'y a pas de médicament qui soit supérieur à un autre en termes d'efficacité et de délai de réponse. Le choix du médicament est souvent guidé par l'adéquation entre les symptômes du patient et le profil des effets indésirables, la présence de comorbidités médicales ou psychiatriques et la réponse antérieure aux médicaments antidépresseurs (recommandation de grade II, niveau de preuve A) ;

Le cout relatif doit également être pris en compte car il y a un nombre important d'antidépresseurs qui ont des formes génériques.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4, 89, 90). Ces recommandations en 2010 et 2011 indiquent :

Le choix d'une modalité initiale de traitement doit être influencé par les caractéristiques cliniques, tel que la sévérité des symptômes et la présence de comorbidités, aussi bien que par d'autres facteurs tels que les préférences du patient et les expériences des traitements antérieurs.

L'efficacité des médicaments antidépresseurs est généralement comparable entre les classes et dans les classes thérapeutiques incluant les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, le bupropion, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la mono amine oxydase.

Par conséquent le choix d'un traitement antidépresseur initial sera largement basé sur les éléments suivants : la tolérance, la sécurité et le coût du médicament aussi bien que sur la préférence du patient et sur les antécédents d'un traitement médicamenteux antérieur.

Basé sur ces considérations, les médicaments suivants sont optimaux pour la plupart des patients :

- les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ;
- les inhibiteurs de la recapture de la Noradrénaline ;
- la mirtazapine et le bupropion.

L'usage des inhibiteurs de la mono amine oxydase doit être restreint aux patients qui ne répondent pas aux autres traitements.

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9). Ces recommandations en 2009 indiquent qu'elles classent les traitements antidépresseurs comme étant de 1ère ligne, 2ème ligne en fonction du niveau de preuve et du support clinique.

Ce support clinique fait référence à l'application des opinions des experts du comité du CANMAT afin de s'assurer que les interventions fondées sur des niveaux de preuve sont réalistes et applicables afin de renforcer l'utilité des recommandations pour les cliniciens :

- un antidépresseur de 1ère ligne :
  - a un niveau de preuves 1 ou 2 et un support clinique,
  - représente un équilibre de l'efficacité et de la tolérance ;
- un antidépresseur de 2ème ligne :
  - a un niveau de preuve ≥3 et un support clinique,
  - est réservé aux situations ou le traitement de 1ère ligne n'est pas indiqué ou ne peut pas être utilisé, ou quand les traitements de 1ère ligne n'ont pas été efficaces ;

- un antidépresseur de 3ème ligne :
  - a un niveau de preuve 4 ou plus et un support clinique,
  - est réservé aux situations ou le traitement de 2ème ligne n'est pas indiqué ou ne peut pas être utilisé, ou quand les traitements de 2ème ligne n'ont pas été efficaces.

Le choix d'un antidépresseur doit se fonder et doit être individualisé sur des facteurs cliniques incluant le profil des symptômes, les comorbidités, le profil de tolérance, les interactions inter-médicamenteuses potentielles, la préférence du patient et le coût.

Tableau 29. Les facteurs cliniques qui influencent le choix d'un antidépresseur d'après les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2009 (9)

Facteurs liés au patient	Facteurs thérapeutiques
Age et le sexe Sévérité Sous-type du diagnostic Comorbidités Sensibilité aux effets secondaires biomarqueurs potentiels	Efficacité/tolérance/sécurité Efficacité en « vie réelle » Interactions médicamenteuses potentielles Simplicité d'utilisation Syndrome de sevrage (interruption) Coût Spécialités *versus* génériques

Les recommandations suivantes indiquent :

L'évaluation appropriée et le monitoring du risque suicidaire et une part importante de la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé, cependant, des préoccupations concernant le suicide induit par les médicaments antidépresseurs ne doit pas décourager l'initiation du traitement chez l'adulte (niveau de preuve 1).

Le profil des effets secondaires des antidépresseurs considéré de façon individuel doit être pris en compte lors du choix entre plusieurs médicaments spécifiques (niveau de preuve 2).

Les effets indésirables qui ne sont pas fréquents mais graves doivent être pris en compte lors du choix d'un médicament antidépresseur pour un patient à haut risque de ces effets indésirables (niveau de preuve 2).

Pour les patients à haut risque d'interaction inter médicamenteuse, les effets d'un antidépresseur spécifique sur les isoenzymes du CYP et de la p-glycoprotéine doivent être pris en compte lors du choix d'un antidépresseur (niveau de preuve 3).

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2) indiquent en 2009 :

Discuter des options de traitement par antidépresseur avec le patient inclus :

- le choix de l'antidépresseur incluant l'anticipation des effets secondaires, par exemple les effets et les symptômes de l'interruption, les interactions potentielles avec les traitements concomitants ou les problèmes de santé somatiques.
- la perception de l'efficacité et de la tolérance des antidépresseurs qu'ils ont eus auparavant.

Lorsqu'un antidépresseur doit être prescrit, il doit normalement être une forme générique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine parce que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont aussi efficaces que les autres antidépresseurs et ont un rapport bénéfice/risque favorable.

Prendre en compte également les points suivants :

- Les ISRS sont associés à un risque accru de saignement, particulièrement chez les personnes âgées ou les personnes qui prennent d'autres médicaments qui un potentiel d'altération de la muqueuse gastro intestinale ou qui interfèrent avec la coagulation. En

particulier, envisager la prescription de médicament gastro-protecteurs chez le sujet âgé qui prend un anti inflammatoire non stéroïdien ou de l'acide acétyle salicylique.

- La fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine sont associés à une propension plus forte d'interaction médicamenteuse que les autres Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine.
- La paroxétine est associée à une incidence élevée de symptômes d'interruption plus que les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Prendre en compte la toxicité du surdosage lors du choix d'un antidépresseur chez les personnes qui ont un risque significatif de suicide. Savoir que :

- comparé à d'autres antidépresseurs recommandés pour un usage en routine en soins primaires, venlafaxine est associée au risque le plus élevé de décès par surdosage ;
- les antidépresseurs tricycliques, excepté la lofépramine, sont associés au risque le plus élevé de surdosage.

Lors de la prescription d'un médicament autre qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, prendre en compte les points suivants :

- la vraisemblance de la personne d'arrêter le traitement en raison des effets secondaires (et par conséquent le besoin d'augmenter la dose progressivement) avec la venlafaxine, la duloxétine et les antidépresseurs tricycliques ;
- les précautions spécifiques, les contre-indications et les contrôles requis pour certains médicaments, par exemple ;
- le potentiel des doses élevées de venlafaxine d'exacerber les arythmies cardiaques et le besoin de contrôler la tension artérielle du patient ;
  - la possible exacerbation d'une hypertension par la venlafaxine et duloxétine,
  - la possible hypotension posturale et arythmies cardiaques avec les tricycliques,
  - le besoin de contrôle hématologique avec la miansérine chez le sujet âgé.
- les inhibiteurs non réversibles de la mono amine oxydase (IMAO), tel que phénelzine, doivent normalement être prescrits uniquement par les spécialistes de santé mentale.

La dosulépine ne doit pas être prescrite.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations en 2009 indiquent :

Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander un médicament antidépresseur plutôt qu'un autre pour tous les patients.

Les recommandations nord américaines de l'*American College of Physicians* (ACP) (69). Ces recommandations de 2008 indiquent :

Quand les médecins doivent choisir une thérapie pharmacologique pour traiter les patients avec un épisode dépressif caractérisé, ils sélectionnent un antidépresseur de 2ème génération, en se basant sur le profil des effets indésirables, le cout et les préférences du patient (niveau de preuve de qualité modérée, recommandation de grade fort).

Ces recommandations indiquent :

Les preuves actuelles ne justifient pas le choix d'un antidépresseur de seconde génération par rapport à un autre sur la base d'une meilleure efficacité. L'efficacité de ces médicaments n'est pas différente selon l'âge, le sexe.

Cependant des différences d'effets indésirables ont été rapportés pour certains médicaments, de légers (constipation, diarrhée, étourdissements, céphalées, insomnie, nausées et somnolence) à majeurs (troubles sexuels et suicidalité).

Le bupropion est associé à un taux plus bas de troubles sexuels que la fluoxétine ou la sertraline alors que la paroxétine a un taux plus élevé que fluoxétine, fluvoxamine ou néfazodone ou sertraline.

En plus, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont associés à une augmentation du risque de tentative de suicide comparé au placebo. Les médecins et les patients doivent discuter des effets indésirables avant de sélectionner un médicament.

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations en 2006 indiquent comme critères de choix de l'antidépresseur :

Efficacité et effets pharmacologiques :

Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention (recommandation de Grade B).

Dans les épisodes avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante…), l'association antidépresseur-antipsychotique est le traitement médicamenteux le plus efficace (recommandation de Grade A).

On notera que, si le tableau est sévère (caractéristiques psychotiques, catatonie, risque suicidaire notamment), l'électroconvulsivothérapie (ECT) est une alternative particulièrement efficace aux traitements médicamenteux.

Dans tous les « épisodes dépressifs caractérisés », le traitement de consolidation à privilégier est le médicament qui a permis d'obtenir la rémission symptomatique tout en maintenant les mêmes posologies (recommandation de Grade A).

Tolérance :

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les antidépresseurs ISRS, IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs ». La toxicité en cas de surdosage (volontaire ou involontaire), en particulier le profil défavorable des imipraminiques, doit être pris en considération lors du choix du médicament.

Propriétés collatérales :

Outre leur effet à proprement parler antidépresseur, les antidépresseurs peuvent présenter des propriétés sédatives ou stimulantes. Elles se manifestent dès les premiers jours de traitement, avec une grande variabilité interindividuelle. L'effet sédatif est bénéfique chez les déprimés les plus anxieux et/ou insomniaques, l'effet stimulant chez les déprimés les plus ralentis.

Comorbidités psychiatriques et somatiques :

Les maladies somatiques associées peuvent justifier certaines précautions d'emploi, dues notamment aux interactions médicamenteuses. L'existence d'un trouble associé (par exemple anxieux) incitera à choisir un antidépresseur efficace également dans cette indication.

Traitements des épisodes dépressifs antérieurs :

Il est nécessaire de rechercher l'existence d'épisodes dépressifs antérieurs, ainsi que l'efficacité et la tolérance des traitements antidépresseurs antérieurement administrés, voire l'existence de syndrome de sevrage lors de l'arrêt antérieur de ces traitements. Même si cette stratégie thérapeutique est insuffisamment évaluée, il est recommandé de choisir préférentiellement un

antidépresseur qui s'est avéré efficace et bien toléré lors d'un épisode antérieur (recommandation de Grade C).

Les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (1). Ces recommandations en 2002 indiquent :

Le choix d'un antidépresseur repose préférentiellement sur quelques critères spécifiques :

- l'utilisation thérapeutique d'effets latéraux (par exemple, recherche de sédation, d'anxiolyse ou de stimulation) (recommandation de grade C)
- l'indication préférentielle d'une classe thérapeutique dans certaines comorbidités psychiatriques, par exemple les ISRS pour les troubles obsessionnels (recommandation de grade C)
- le respect des contre-indications (comorbidités organiques) et des risques d'interactions médicamenteuses selon les résumés des caractéristiques des produits inscrits dans le Vidal

En l'absence d'indications particulières, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace (recommandation de grade C).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline, et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO obéissent le mieux à ces exigences.

Les différents antidépresseurs couramment utilisés en médecine générale doivent être utilisés aux doses efficaces spécifiées pour chaque molécule.

La relation entre efficacité clinique et concentration plasmatique est probable pour les imipraminiques et la venlafaxine, les données les plus solides concernent l'imipramine.

Ce n'est pas démontré pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, bien que certaines études aient montré l'intérêt d'augmenter les doses chez des patients qui présentent un épisode dépressif sévère.

► Conclusion sur le choix d'un traitement antidépresseur

Conclusion d'après les données des recommandations

Il est souligné que les antidépresseurs ne sont pas indiqués en cas de symptômes dépressifs qui ne correspondent pas à un épisode dépressif caractérisé.

En l'absence d'indications particulières, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace.

En cas d'épisode dépressif modéré à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance un ISRS un IRSN ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». Au sein de ces trois classes de produits, aucun antidépresseur n'est plus recommandé que les autres.

Selon les recommandations les antidépresseurs tricycliques sont recommandés comme médicaments de deuxième intention, pour des raisons de tolérance et d'innocuité. Les IMAO sont habituellement prescrits par les spécialistes.

Les IMAO doivent être restreints aux patients qui ne répondent pas aux autres traitements.

Selon une recommandation les tricycliques et les IMAO sont les groupes d'antidépresseurs qui ont une toxicité la plus forte et le potentiel de causer un décès en cas d'overdose par rapport aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et par rapport à la plupart des nouveaux antidépresseurs. Clomipramine et venlafaxine ont une toxicité intermédiaire.

Il est recommandé de prendre en compte les éléments suivants pour le choix d'un antidépresseur :

- le respect des contre-indications (comorbidités somatiques) ;
- le respect des risques d'interactions médicamenteuses selon les résumés des caractéristiques des produits inscrits dans le Vidal ;
  - pour les patients à haut risque d'interaction inter médicamenteuse, les effets spécifiques d'un antidépresseur sur les isoenzymes du CYP et de la p-glycoprotéine,
- le profil des effets secondaires attendus de l'antidépresseur exemple guidé par l'adéquation entre les symptômes du patient et le profil des effets indésirables ;
  - sédation, troubles sexuels, prise de poids,
  - les effets indésirables anticholinergiques contribuant à la sécheresse buccale/xérostomie, caries, gingivites et maladies parodontales. Ce risque doit être discuté avec le patient avant la mise en route de l'antidépresseur ; expliquer les effets secondaires potentiels,
  - l'impact subjectif des effets indésirables doit être pris en compte (exemple : l'importance des troubles sexuels varie entre les hommes et les femmes et entre des groupes d'âge différents.
- le risque de létalité de toxicité en cas d'absorption massive ; si nécessaire il est recommandé de limiter la dose de médicament disponible ;
- l'utilisation thérapeutique d'effets latéraux (par exemple, recherche de sédation, d'anxiolyse ou de stimulation) ;
- les troubles psychiatriques associés qui peuvent répondre spécifiquement à une classe d'antidépresseur (exemple : Troubles obsessionnels compulsifs et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ;
- les antécédents du patient et de sa famille sur la réponse à des traitements antérieurs antidépresseurs (le cas échéant) ;
- la perception du patient de l'efficacité et de la tolérance des antidépresseurs qu'il a reçu auparavant ;
- la préférence du patient ;
- l'expérience du clinicien avec des antidépresseurs spécifiques ;
- le coût.

Les principaux profils d'effets indésirables des antidépresseurs sont pour :

- les tricycliques et le inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline : effets muscariniques, étourdissements et transpiration ;
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : effets gastro-intestinaux, effets stimulants, et effets indésirables sexuels ;
- la mirtazapine : sédation et prise de poids.

Les effets secondaires : évoqués par les recommandations sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Certains risques récents des antidépresseurs ne sont pas évoqués par les recommandations. Il est proposé au groupe de travail de fusionner cette partie de la conclusion avec les données de tolérance qui seront issues de la conclusion des chapitres pour chaque classe d'antidépresseur après leur finalisation par le groupe de travail.

Tableau 30. Extrait de quelques effets secondaires d'après les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2002 (1)

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la	Peuvent augmenter la perte osseuse et augmenter le risque de facture de fragilité chez les sujets âgés Peuvent entraîner ou exacerber une hyponatrémie, particulièrement chez les

sérotonine	sujets âgés) Sont à risque de saignements gastro-intestinaux, particulièrement chez les patients qui sont également sous anti inflammatoire non stéroïdien Ne pas utiliser un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine en cas d'antécédent de crise d'épilepsie Sont associés à une augmentation du risque de tentative de suicide comparé au placebo La paroxétine a un taux plus élevé de troubles sexuels que fluoxétine, fluvoxamine ou sertraline La paroxétine ne doit pas être un 1er choix en raison de potentiels effets tératogènes et des problèmes concernant les symptômes de sevrage
IRSN	Le potentiel à doses élevées de venlafaxine d'exacerber les arythmies cardiaques et le risque d'une hypertension avec la venlafaxine et duloxétine La venlafaxine est associée à un risque accru de décès en cas de surdosage Venlafaxine doit être prescrit avec prudence chez les sujets qui ont une hypertension artérielle.
Autres antidépresseurs	Le besoin de contrôle hématologique avec la miansérine chez le sujet âgé.
Tricycliques	La possible hypotension posturale et les arythmies cardiaques avec les tricycliques Les antidépresseurs tricycliques sont associés à un risque plus élevé de surdosage. En raison de leurs effets secondaires cardio toxiques, les antidépresseurs tricycliques doivent être évités chez les patients à haut risque de maladie cardiovasculaire, arythmie et troubles cardiaques (Grade A, niveau 1++) L'amitriptyline doit être évitée chez le sujet âgé avec des problèmes cardiaques si un suivi électrocardiographique régulier n'est pas réalisable ;
IMAO	Doivent normalement être prescrits uniquement par les spécialistes de santé mentale.

Conclusion du groupe de travail

Il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs pour les patients suivis en ambulatoire.

Il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins toxique en cas de surdosage, et le plus simple à prescrire, à dose efficace.

En raison de leur meilleure tolérance, il est recommandé de prescrire en première intention pour un épisode dépressif modéré à sévère : un ISRS, un IRSN, ou la miansérine ou la mirtazapine (classe des « autres antidépresseurs »).

Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) sont recommandés en deuxième intention en raison de leur risque de toxicité cardiovasculaire.

La tianeptine, l'agomélatine et la vortioxétine (classe des « autres antidépresseurs ») sont recommandées en troisième intention, en raison respectivement du risque d'abus et de

dépendance de la tianeptine, de la toxicité hépatique de l'agomélatine et du recul insuffisant sur la tolérance de la vortioxétine.

Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des autres alternatives thérapeutique, en prescription spécialisée du fait des leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

1.3 Instauration d'un traitement antidépresseur

► Introduction

Les 13 recommandations ci-dessous ont été sélectionnées pour répondre à la question :

- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 (2) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2009 (9) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) de 2013 (16) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8) ;
- les recommandations brésiliennes de la *Brazilian Medical Association* (BMA) de 2009 (92) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 (7) ;
- les recommandations allemandes de Härter *et al.* de 2010 (93) ;
- les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1).

► Les recommandations

- **Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence*** (NICE) (2) en 2009, qui indiquent, lors du démarrage et de la phase initiale de traitement d'explorer toutes les préoccupations du patient sur le traitement médicamenteux, d'expliquer les raisons de la prescription médicamenteuse et de fournir des informations – écrites si nécessaire - sur les antidépresseurs :
- développement progressif de l'effet antidépresseur ;
- importance de l'observance et de la poursuite du traitement après rémission ;
- effets indésirables potentiels ;
- interactions médicamenteuses ;
- risque et nature des symptômes de sevrage avec tous les antidépresseurs, particulièrement avec les médicaments à demi-vie les plus courtes (tels que la paroxétine et la venlafaxine), et façon de minimiser ces symptômes ;
- absence d'addiction avec les médicaments antidépresseurs.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4).

Ces recommandations de 2010 indiquent que la durée de la phase de titration jusqu'à la dose thérapeutique optimale dépend :

- de l'âge du patient ;
- des comorbidités ;
- des traitements concomitants ;
- des effets indésirables (recommandation de niveau I) ;
- ces recommandations indiquent d'informer les patients ;
- les perceptions erronées au sujet des antidépresseurs doivent être clarifiées (par exemple, les antidépresseurs sont addictifs) (recommandation de niveau I) ;
- la nécessité d'un traitement complet, le risque de rechute, la reconnaissance précoce des symptômes de récurrence doivent être abordés (recommandation de niveau I) ;
- ne pas arrêter précipitamment un traitement antidépresseur pour minimiser le risque de syndrome de sevrage ou de récurrence des symptômes (recommandation de niveau I).

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5). Ces recommandations de 2016 indiquent que lorsqu'un antidépresseur est prescrit, les messages clés suivants doivent être soulignés pour favoriser l'observance et l'atteinte des objectifs du traitement :

- Les effets indésirables des médicaments précèdent souvent les effets bénéfiques thérapeutiques et diminuent avec le temps. Il est important de s'attendre à des effets indésirables avant une amélioration des symptômes.
- La plupart des patients doivent suivre un traitement antidépresseur pendant au moins 6 à 12 mois après une réponse adéquate sur les symptômes.
- Les patients peuvent avoir une amélioration des symptômes après 2 semaines de traitement, mais ils nécessiteront un temps plus long pour obtenir une réponse complète et une rémission.
- Prendre les médicaments comme prescrits, même si le patient se sent mieux. Un arrêt prématuré du traitement antidépresseur est associé à un risque de rechute, de récurrence des symptômes.
- Ne pas arrêter les médicaments sans contacter son médecin. Les effets indésirables peuvent souvent être gérés en modifiant les dosages ou le plan de prise.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6).

Ces recommandations en 2015 indiquent d'éduquer le patient sur la nature des troubles dépressifs, la possibilité d'aggravation ou de survenue de pensées suicidaires, les possibles effets indésirables et les bénéfices du traitement antidépresseur, la durée probable du traitement et les problèmes associés à son arrêt (recommandation de bonne pratique, sans grade).

En cas de recours aux ATC, ou à un médicament nécessitant une titration, augmenter les doses tous les 3 à 7 jours en les ajustant aux effets indésirables (recommandation de grade C).

Les recommandations indiquent d'envisager de limiter la quantité totale de médicament disponible pour le patient (particulièrement pour les classes les plus toxiques) pour réduire le risque de mort et de complications médicales en cas de surdosage (recommandation de grade D).

Les recommandations notent que donner aux patients des stratégies simples pour gérer les effets indésirables légers (par exemple la sécheresse buccale) peut être utile (recommandation de grade D).

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9).

Ces recommandations en 2009 indiquent que l'utilisation d'antidépresseur doit s'accompagner d'une éducation du patient et d'un focus sur les problèmes d'observance. Les patients doivent

être conscients du temps de réponse thérapeutique, des effets indésirables fréquents et graves et de la nécessité de poursuivre le traitement même en cas d'amélioration des symptômes.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11).

Ces recommandations de 2012 indiquent que tous les antidépresseurs, une fois le traitement débuté, doivent être poursuivis pendant au moins 4 à 6 semaines (niveau de preuve 2+, recommandation de grade C).

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15).

Ces recommandations de 2012 reprennent les recommandations du CANMAT de 2009 (9) et du NICE de 2009 (2) sur les informations et messages clés à fournir au patient en début de traitement.

Les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) (16).

Ces recommandations de 2013 préconisent un dialogue ouvert au sujet des effets indésirables au moment de la prescription d'un antidépresseur : discuter spécifiquement de l'augmentation potentielle des idées suicidaires et des dysfonctions sexuelles.

L'agitation et le risque suicidaire peuvent augmenter dès le début d'un traitement médicamenteux. Les patients doivent donc être suivis au moins toutes les 1 à 2 semaines à l'instauration d'un traitement antidépresseur.

Les patients sont invités à lire des plans de sécurité et à chercher de l'aide d'urgence si les symptômes sont plus importants et les idées suicidaires deviennent plus persistantes. Les informations suivantes sont fournies au patient afin, entre autres, de faciliter l'observance :

Les antidépresseurs ne sont pas addictifs.

- Ne pas arrêter les antidépresseurs sans avis médical, même en cas d'amélioration des symptômes, pour éviter les symptômes de sevrage.
- Prendre les antidépresseurs comme ils sont prescrits.
- Une amélioration des symptômes peut être observée durant les 2 premières semaines, mais le bénéfice complet peut ne pas être observé avant 4 à 8 semaines.
- Des effets indésirables légers sont fréquents mais transitoires. Les symptômes persistant doivent être rapportés.

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8). Ces recommandations de 2008 sont identiques à celles du NICE et du BCMoH concernant les informations à fournir aux patients ayant débuté un traitement par antidépresseur.

Les recommandations brésiliennes de la *Brazilian Medical Association* (BMA) (92). Ces recommandations de 2009 reprennent les recommandations de la BAP de 2000 :

- Eduquer le patient concernant la nature des troubles dépressifs, les effets indésirables et les bénéfices des traitements.
- Limiter la dose fournie d'antidépresseur en envisageant le risque de suicide.
- Pour les antidépresseurs qui nécessitent une augmentation progressive de dose, augmenter la dose tous les 3 à 7 jours en fonction des effets indésirables.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations de 2009 indiquent, quand un traitement antidépresseur est utilisé, de fournir les messages clés suivants pour améliorer l'observance (recommandation de grade B) :

- Des effets indésirables précèdent souvent le bénéfice thérapeutique, mais régressent typiquement au cours du temps pendant que les bénéfices augmentent.
- Une légère augmentation des pensées suicidaires dans le premier mois peut survenir, et les patients doivent contacter leurs soignants si cela se produit.

- Un traitement réussi nécessite souvent des ajustements de médicament et/ou de dosage afin de maximiser la réponse et minimiser les effets indésirables ;
- La plupart des personnes ont besoin de poursuivre leur traitement antidépresseur pendant au moins 6 à 12 mois après une réponse adéquate.
- 2 à 6 semaines sont en général nécessaires avant de ressentir une amélioration.
- Poursuivre le traitement même quand on se sent mieux.
- Ne pas arrêter de prendre son traitement sans en parler avec son soignant.

Les points suivants sur l'éducation du patient doivent faire l'objet d'un focus (recommandation de grade le plus faible) :

- Education sur le risque de rechute en général ; essentiellement que le risque de rechute est élevé, particulièrement quand la fréquence des épisodes précédents augmente.
- Education sur la façon de gérer les symptômes et les effets indésirables.
- Education sur les signes précoces et les symptômes de rechute et de récurrence.

Les recommandations allemandes de Härter *et al.* (93). Ces recommandations de 2010 indiquent qu'au début d'un traitement antidépresseur, les patients doivent être complètement informés sur les possibles effets indésirables, la possible période de latence, et la durée du traitement (avis d'experts). Les sujets importants à aborder sont de :

- reconnaitre et éliminer les préoccupations concernant les antidépresseurs (par exemple le développement d'une addiction ou d'une tolérance, des changements de personnalité) ;
- expliquer les mécanismes biologiques d'action ;
- expliquer la période de latence ;
- expliquer les possibles effets indésirables ;
- donner les raisons de la longueur du traitement (avis d'experts).

Les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (1). Ces recommandations en 2002 indiquent :

Les différents antidépresseurs couramment utilisés en médecine générale doivent être utilisés aux doses efficaces spécifiées pour chaque molécule.

► Conclusion

Il est recommandé pour la phase de titration des antidépresseurs de suivre les indications des résumés et caractéristiques de ces produits dans le Vidal et sur le site de l'ANSM.

<u>D'après les données des recommandations</u>

Les recommandations américaines indiquent que la durée de la phase de titration jusqu'à la dose thérapeutique optimale dépend de l'âge du patient, des comorbidités, des traitements concomitants, des effets indésirables de l'antidépresseur prescrit.

Pour les antidépresseurs qui nécessitent une augmentation progressive de dose, augmenter la dose tous les 3 à 7 jours en fonction des effets indésirables.

Les recommandations indiquent

- d'expliquer les raisons de la prescription médicamenteuse ;
- de limiter la quantité totale de médicament disponible pour le patient (particulièrement pour les classes les plus toxiques) afin de réduire le risque de mort et les complications médicales en cas de surdosage ;
- d'explorer toutes les préoccupations du patient sur le traitement médicamenteux ;
- de donner au patient des stratégies simples afin de pouvoir gérer les effets indésirables légers (par exemple la sécheresse buccale) ;
- et de fournir des informations – écrites si nécessaire - sur les antidépresseurs.

Il est recommandé de proposer au patient un plan de sécurité et de consulter en urgence son médecin si :

- ses symptômes augmentent en fréquence et /ou en sévérité ;
- les idées suicidaires deviennent plus persistantes.

Il est recommandé d'informer le patient :

- sur la nature des troubles dépressifs ;
- sur le risque de rechute, les signes précoces et les symptômes de rechute et de récurrence.
- du développement progressif de l'effet antidépresseur. 2 à 6 semaines sont en général nécessaires avant de ressentir une amélioration des symptômes ;
- les bénéfices et la durée probable du traitement. La plupart des patients doivent suivre un traitement antidépresseur pendant au moins 6 à 12 mois après une réponse adéquate sur les symptômes ;
- sur l'importance de l'observance et de ne pas arrêter son traitement sans consulter son médecin ;
- qu'un traitement réussi nécessite souvent des ajustements de médicament et/ou de dosage afin d'améliorer la réponse thérapeutique et de minimiser les effets indésirables ;
- sur les effets secondaires fréquents qui précèdent souvent les effets bénéfiques thérapeutiques et diminuent avec le temps. Les effets secondaires peuvent souvent être gérés en modifiant les dosages ou le schéma de prise ;
- le risque d'avoir ;
  - des effets secondaires graves ;
  - des interactions médicamenteuses,
- sur le fait de ne pas arrêter précipitamment un traitement antidépresseur pour minimiser le risque de sevrage ;
- sur la nature des symptômes de sevrage avec tous les antidépresseurs, particulièrement avec les médicaments à demi-vie les plus courtes (tels que la paroxétine et la venlafaxine).

Les perceptions erronées des patients au sujet des antidépresseurs doivent être clarifiées (par exemple, les antidépresseurs sont addictifs).

L'agitation et le risque suicidaire peuvent augmenter dès le début d'un traitement médicamenteux. Les patients doivent donc être suivis au moins toutes les 1 à 2 semaines à l'instauration d'un traitement antidépresseur.

Conclusion du groupe de travail

Il est recommandé de surveiller étroitement le patient par des consultations régulières, plus particulièrement en début de traitement antidépresseur (notamment au bout de la première semaine puis de la deuxième semaine de traitement), pour rechercher un comportement suicidaire, une agitation ou un autre facteur majorant le risque suicidaire (conflit interpersonnel, alcool, etc.), mais également les effets indésirables somatiques. Les effets indésirables éventuels apparaissent en général avant les effets bénéfiques, et doivent donc être anticipés et précisés au patient pour améliorer l'adhésion au traitement. Le patient et son entourage doivent être informés sur le risque suicidaire pour consulter rapidement en cas de modification de l'humeur.

Il est recommandé pour évaluer la dose minimale efficace des antidépresseurs de prendre en compte notamment :

- l'âge du patient ;
- ses comorbidités ;
- les traitements concomitants ;
- les effets indésirables attendus de l'antidépresseur.

Un traitement concomitant par benzodiazépine (ou apparenté) peut être justifié en début de traitement antidépresseur pour une durée de deux semaines en cas d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie invalidantes. .

Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement antidépresseur, sur plusieurs semaines ou mois, pour prévenir le risque de rechute. Il apparaît préférable de choisir une période de stabilité de la vie sociale et affective du patient afin de mieux apprécier le retentissement et la rechute sans mêler plusieurs variables. En outre, un syndrome de sevrage peut apparaître en cas d'arrêt brutal ou de traitement antidépresseur à demi-vie courte. Dans ce cas il est souhaitable de rassurer le patient sur le caractère temporaire de ce symptôme, et si nécessaire revenir temporairement à la posologie précédente avant de reprendre un arrêt plus progressif.

1.4 Les psychothérapies

1.4.1 Les thérapies de type cognitivo-comportemental (TCC)

► Introduction[2]

L'émergence des thérapies comportementales et cognitives (TCC) se fait au début du XXème siècle par l'approche expérimentale. Il s'agit d'un champ de réflexion scientifique se basant sur des fondements théoriques ayant permis d'apporter des thérapies validées dont l'efficacité a été régulièrement démontrée. De très nombreuses études scientifiques ont été publiées depuis sur les thématiques des TCC.

Approches comportementales

Ce sont les travaux initiaux de Ivan Pavlov puis de Burrhus Skinner qui vont mettre en avant les bases théoriques sur le plan comportemental.

Pavlov découvre que les comportements peuvent être appris par conditionnement. Au cours de l'observation de chiens dans son laboratoire, il s'aperçoit que les chiens salivent lorsqu'on leur apporte de la nourriture de façon inconditionnelle (systématiquement) et il considère que ce fonctionnement, qui va participer à la digestion de la nourriture, est inné. Il découvre qu'en faisant retentir une sonnerie peu de temps avant de nourrir l'animal, celui-ci va associer le son de la cloche avec la nourriture. Il se crée un conditionnement qui fait que par la suite l'animal salivera en entendant la cloche alors même qu'on ne lui présente plus de nourriture. Le stimulus (son de cloche) conditionne la réponse (salivation) de l'animal. Il y a une réponse comportementale qui se met en place et celle-ci est envisagée de façon similaire chez l'être humain (94).

Quelques années plus tard, Skinner va montrer un autre conditionnement. En effet, il constate qu'un rat placé dans une cage va découvrir par hasard comment se procurer de la nourriture en appuyant sur un levier. Ce comportement entrainant un bénéfice, celui-ci va ensuite être reproduit. Il y a donc un renforcement positif du comportement. C'est donc en fonction des conséquences d'un comportement que celui-ci est reproduit (s'il apporte un bénéfice) ou évité (s'il entraîne des conséquences dommageables). Les expériences qu'il mena amèneront à comprendre que l'individu apprend les comportements en fonction des conséquences de ceux-ci. Il continuera ainsi à les reproduire si c'est bénéfique où à les stopper si c'est dommageable (95, 96).

Plus tard, Bandura va montrer comment nous apprenons en fonction de ce que nous observons chez les autres, il s'agit d'un apprentissage social dit vicariant. Il démontrera notamment que des comportements de violence peuvent être appris par un enfant dès lors que celui-ci peut observer

[2] Cette introduction a été rédigée par le Dr Fréderic Chapelle, membre du groupe de travail.

un adulte violent qui est gratifié pour cela. Bandura va démontrer que nous apprenons socialement principalement de 2 manières. Tout d'abord nous apprenons par l'observation d'un comportement chez l'autre et sa reproduction en présence de l'autre personne. Il s'agit de l'imitation d'un comportement. Par ailleurs, nous apprenons de façon plus complexe par l'observation d'un comportement qui apporte un bénéfice à un individu dans une situation donnée et nous reproduisons ce comportement si nous nous retrouvons dans une situation similaire. L'acquisition de ce nouveau comportement se fait en prenant modèle sur l'autre dans une situation donnée (97, 98).

Ces approches comportementales ont permis de comprendre la façon dont nous apprenons au quotidien pour nous adapter à notre environnement mais aussi comment les pathologies psychiatriques peuvent se développer. L'acquisition de comportements inadaptés, et malheureusement renforcés, vont conduire au développement de troubles psychiques sur des terrains prédisposés (génétiquement, biologiquement). La survenue d'événements de vie et leur gestion sur le plan personnel et social vont aussi intervenir.

Sur le plan comportemental, la dépression est vue comme une altération des renforcements. Seligman (1974), a décrit au travers d'expériences sur le chien que celui-ci pouvait perdre la capacité de réagir face à une situation aversive (désagréable) notamment par l'absence de renforcement (99). Il s'agit d'une « impuissance apprise ». Le phénomène serait similaire chez l'homme dès lors que celui-ci est exposé à des situations insolubles comme les séparations (familiale, deuil…). L'individu serait sur une perte de contrôle et une absence de renforcement pour affronter cette situation. Il y aurait alors des conséquences motivationnelle (passivité), émotionnelles (réponses anxieuses) et cognitives (le fait d'observer son incapacité à agir sur ce qui le fait souffrir et surtout de ne pas être capable de faire un lien entre son action et le renforcement qu'il pourrait obtenir). Cette théorie a été complétée par la théorie sociologique de l'attribution dans laquelle il est envisagé que la dépression survient quand l'individu est confronté à des événements de vie négatifs qu'il pense ne pas pouvoir contrôler (100).

L'approche thérapeutique comportementale comprendra ainsi un ensemble de tâches à accomplir afin d'obtenir un renforcement positif (réalisation d'activités permettant d'accroître la sensation de contrôle). Des techniques de résolution de problèmes permettront au sujet de trouver des solutions aux difficultés qu'il rencontre. Le recours à l'affirmation de soi permet à l'individu de pouvoir reprendre des relations sociales de meilleure qualité et favoriser ainsi une meilleure estime de soi (101).

Approches cognitives

Sur le plan théorique, l'approche comportementale n'a pas permis de comprendre l'ensemble des processus qui pouvaient intervenir dans le développement d'une pathologie psychiatrique. C'est l'approche cognitive développée par Albert Ellis et Aaron Beck, tous deux de formation initiale en psychanalyse, qui va révolutionner la compréhension des troubles et en particulier de la dépression. Le terme de cognition peut être vu comme les pensées ou les images mentales qui apparaissent dans une situation précise. Le terme peut aussi regrouper de façon plus générale l'ensemble des processus mentaux qui permettent l'apparition de pensées et images mentales. (94).

Ellis constate l'inefficacité de l'approche psychanalytique pour aider les patients dans leur gestion du quotidien et développe l'idée que les sujets en souffrance disposent de croyances irrationnelles sur ce qu'il vivent. Ainsi une situation est vécue douloureusement car l'individu présente une croyance qui lui donne une mauvaise interprétation de la situation ce qui déclenche chez lui des émotions et des comportements inadaptés. Ellis développe la notion qu'il faut repérer ces croyances irrationnelles et aider l'individu à mettre en place des croyances plus rationnelles face aux situations qu'il rencontre (102-104).

De son coté, Beck propose que les mécanismes de pensée dépendent d'un fonctionnement cognitif particulier avec trois niveaux. L'individu présenterait des cognitions (pensées) qui

concerneraient le sujet lui-même, le monde environnant et le futur. Les cognitions apparaissent par des processus cognitifs (deuxième niveau) qui peuvent être des erreurs du raisonnement logique amenant le sujet à commettre des erreurs d'interprétation de ce qu'il vit. Ces biais de raisonnement (tels que la catastrophisation, la maximalisation et la minimisation, la personnalisation ou encore le raisonnement dichotomique) donnent donc une interprétation erronée de la situation. Ces deux premiers niveaux seraient sous-tendus par un troisième niveau de dysfonctionnement cognitif : les schémas cognitifs ou postulats silencieux. Ces schémas se constitueraient au cours du développement de l'individu dans l'enfance prenant la forme de règles absolues auxquelles le sujet ne peut se soustraire. Ces chémas peuvent se traduire ainsi : « Je ne peux pas être aimé », « les autres sont dangereux ». Ils ont une valeur forte et l'individu se conforme régulièrement à eux (105-107).

Sur le plan thérapeutique, le modèle de Beck amène à rechercher les cognitions automatiques négatives produites par le sujet quand il est dans une situation source d'émotion. Par exemple, un sujet souffrant de dépression va avoir des pensées telles que « je suis nul », je ne vaux rien » quand il va tenter de réaliser une tâche, ce qui engendre des émotions désagréables. Ces cognitions apparaissent car le sujet emet des erreurs dans le raisonnement logique en maximalisant par exemple ses échecs et en minimisant ses réussites. Il répond ainsi par exemple à un schéma cognitif comme « je ne mérite pas d'être aimé ». Le thérapeute va chercher à aider le patient à repérer ses cognitions, les erreurs de raisonnement et les schémas cognitifs. L'apprentissage d'un raisonnement plus adapté va permettre de modifier les cognitions qui apparaissent en situation. Le travail sur les schémas va permettre de les assouplir ou les moduler (94, 101).

Approches émotionnelles

Plus récemment, les TCC se sont complétées d'une approche plus spécifique sur les émotions, il s'agit de la troisième vague. Celle-ci regroupe notamment la thérapie de la pleine conscience (*Mindfulness*) permettant à l'individu de se recentrer sur l'instant présent avec l'apprentissage de reconnaître ses cognitions négatives et ses ruminations destructrices. Deux approches thérapeutiques en découlent : la thérapie de réduction du stress basée sur la pleine conscience (*Mindfulness based stress reduction* : *MBSR*) (108) et la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (*Mindfulness based cognitive therapy : MBCT*) (109). Un autre champs théorique important est celui qui amène à la thérapie d'acceptation et d'engagement (*Acceptance and Commitment therapy* : *ACT*). Cette thérapie utilise la théorie des cadres relationnels (110) où le langage est une donnée centrale pour comprendre le fonctionnement des individus. L'ACT va notamment travailler sur la notion de valeur, la défusion cognitive (aider le patient à séparer cognition et émotion dans une situation), la flexibilité cognitive (111).

► La thérapie cognitivo-comportementale

Recommandations

Pour répondre à cette question, 20 recommandations ont été sélectionnées :

- du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) en 2016 (112) ;
- de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2016 (5) ;
- de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) en 2015 (6) ;
- du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) en 2012 (11) ;
- de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
- de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) en 2011 (56) ;
- de Härter *et al.* en 2010 (93) ;
- du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) en 2008 (113) et du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) en 2013 (16) ;

- du *National Health Service* (NHS) Choices en 2014 (114) ;
- du *Kaiser Permanente* (KP) en 2012 (115) ;
- du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) en 2011 (88) ;
- de l'Organisation mondiale de la santé en 2011 (OMS) (62) ;
- du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) en 2010 (116) ;
- de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2010 (4) ;
- du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en 2009 (2) ;
- du *Department of Veterans Affairs* (DVA) en 2009 (7) ;
- de la *Brazilian Medical Association* en 2009 (BMA) (92) ;
- de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) en 2008 (117) ;
- du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) en 2008 (8) ;
- du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14).

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (112). Ces recommandations en 2016 indiquent :

La thérapie cognitivo-comportementale est recommandée en première ligne de traitement d'un épisode dépressif caractérisé :

- à la phase de traitement aigu (niveau de preuve 1) ;
- à la phase de traitement de maintien, qu'elle soit administrée à la phase aigue ou à la phase de traitement de maintien.

Une psychothérapie de première ligne a un niveau de preuve 1 ou 2 et un support clinique. Le support clinique se réfère à un avis d'expert du CANMAT pour s'assurer que les interventions basées sur des preuves sont faisables et pertinentes pour la pratique clinique.

Un traitement avec un niveau de preuve plus élevé peut êre considéré comme un traitement de ligne inférieur en raisons de préoccupations cliniques tels que les effets indésirables et le profil de tolérance.

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5). Ces recommandations en 2016 indiquent que :

L'efficacité de la thérapie cognitivo-comportmentale et d'autres psychothérapies (psychothérapie interpersonelle, psychothérapie psychodynamique, thérapie de résolution de problèmes, activation comportementale) pour réduire les symptomes dépressifs est montrée dans des essais cliniques randomisés. Cependant plusieurs études relèvent que ces résulats sont surestimés par des biais.

Les preuves sont insuffisantes pour recommander préférentiellement une thérapie cognitivo-comportementale par rapport à une autre psychothérapie pour l'épisode dépressif caractérisé.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations en 2015 indiquent :

La thérapie cognitivo-comportementale (recommandation de grade A), l'activation comportementale (recommandation de grade A) et la psychothérapie interpersonnelle (recommandation de grade A) sont des alternatives au traitement antidépresseur pour la dépression légère à modérée ;

La thérapie cognitivo-comportementale est recommandée si un traitement psychologique est utilisé en monothérapie pour une dépression récurrente (recommandation de grade B) ;

Les traitements psychologiques ou comportementaux ne sont pas recommandés comme seuls traitements (recommandation de grade B) mais on doit systématiquement envisager d'associer au traitement pharmacologique antidépresseur, la thérapie cognitivo-

comportementale (recommandation de grade A) ou l'activation comportementale (recommandation de grade A) pour la dépression sévère ;

Le praticien utilisant les techniques psychologiques et comportementales doit être expérimenté dans le traitement de la dépression (recommandation de grade B) ;

Le choix entre un traitement médicamenteux et non-médicamenteux doit être informé par des preuves, les caractéristiques du patient, le choix du patient et la disponibilité du traitement (recommandation de grade S) ;

Les traitements psychologiques et comportementaux doivent être administrés par des praticiens formés de façon adéquate et fidèlement à des techniques qui ont montré une efficacité basée sur des preuves (recommandation de grade S).

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11).

Ces recommandations de 2012 indiquent que :

La thérapie cognitivo-comportementale est recommandée lorsque le patient a des pensées négatives (recommandation de grade A, niveau de preuve 1++).

La thérapie cognitivo-comportementale est également un traitement de maintien efficace et est recommandé pour les patients qui ont une dépression récurrente et sont en plus sous antidépresseur (recommandation de grade B, niveau de preuve 1+).

La thérapie cognitivo-comportementale ou la thérapie interpersonelle doivent être administrée pour une période plus longue (c'est-à-dire ≥16 semaines) lorsque la dépression est sévère (recommandations de grade A, niveau de preuve 1+).

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15).

Ces recommandations en 2012 indiquent :

- si une intervention psychologique de faible intensité n'a pas été bénéfique pour la personne qui présente des symptômes dépressifs persistants sous le seuil clinique ou qui souffre d'une dépression légère à modérée, envisager une intervention psychologique de haute intensité (ce qui inclut la thérapie cognitivo-comportementale) ou un traitement pharmacologique ;
- pour la personne qui souffre de dépression modérée ou sévère, il est recommandé d'offrir une combinaison de traitements antidépresseurs et d'intervention psychologique de haute intensité (ce qui inclut la thérapie cognitivo-comportementale) ;
- chez les personnes qui ne répondent pas au traitement pharmacologique ni aux interventions psychologiques, envisager la possibilité de combiner un traitement antidépresseur à une intervention psychologique de haute intensité telle thérapie cognitivo-comportementale.

Les recommandations indiquent que la thérapie cognitivo-comportementale :

- doit habituellement consister en 16 à 20 séances réparties sur 3 ou 4 mois ;
- être abrégée en cas de rémission ;
- être prolongée si la personne fait des progrès et qu'elle et son clinicien jugent que des séances supplémentaires seraient bénéfiques.

La thérapie cognitivo-comportementale assistée par ordinateur ou d'autres interventions psychologiques de faible intensité est à envisager en cas de dépression légère à modérée ou de symptomes dépressifs persistants sous le seuil clinique.

Ces recommandations précisent ce que devraient être ces interventions.

Tableau 31. Interventions psychosociales et psychologiques de faible intensité d'après les recommandations de l'Institut national de santé publique du Québec, 2012 (15)

	L'intervention devrait
Bibliothérapie*	• Etre basée sur les principes de la thérapie cognitivo comportementale • Etre accessible par différents médias
Soutien individuel à l'autogestion des soins	• Etre basée sur les principes de la thérapie cognitivo-comportementale • Comporter de la documentation adaptée au degré de compréhension de la personne • Etre soutenu par un professionnel formé qui facilite l'application du programme d'autogestion des soins et qui évalue les progrès et les résultats • Comporter jusqu'à 6 à 8 séances (en face à face ou par téléphone), réparties sur 9 à 12 semaines, incluant le suivi
Thérapie cognitivo-comportementale assistée par ordinateur	• Etre basée sur les principes de la thérapie cognitivo-comportementale • Inclure une explication du modèle de TCC, favoriser l'accomplissement d'exercices entre les séances, recourir à la remise en question depensées, et comporter une surveillance active du comportement, des schémas de pensée et des résultats • Etre soutenue par un professionnel formé qui assure la facilitation du programme et évalue le progrès et les résultats • Durer habituellement de 9 à 12 semaines, incluant le suivi

* la bibliothérapie est moins efficace si elle n'est pas soutenue par un clinicien

La bibliothérapie est un type d'autogestion des soins réalisée à l'aide de livres ou autre matériel écrit. Ces documents fournissent des informations ainsi que des exercices que la personne fait elle-même.

Le soutien individuel à l'autogestion des soins comporte, premièrement, l'offre de guides d'autogestion ou de programmes interactifs en ligne et deuxièmement, l'offre d'un soutien minimal, comme l'encouragement et l'aide pour fixer des objectifs, fourni par des prestataires de soins, des pairs aidants ou des membres de la famille.

La thérapie cognitivo-comportementale est une intervention psychologique de haute intensité à envisager si une intervention psychologique de faible intensité n'a pas été bénéfique pour une dépression légère à modérée.

La thérapie cognitivo-comportementale est définie comme une intervention psychologique structurée et limitée dans le temps, issue du modèle cognitivo-comportemental des troubles affectifs où le patient :

- travaille en collaboration avec le thérapeute afin de reconnaître les types de pensées, de croyances et d'interprétations, et leurs effets sur les symptômes états émotionnels et(ou) problèmes actuels ;
- développe des compétences pour reconnaître, surveiller, puis remplacer les pensées, croyances et interprétations problématiques associées aux symptomes : problèmes ciblés par d'autres plus réalistes, adaptés et fonctionnelles ;
- développe diverses stratégies d'adaptation appropriées aux pensées, croyances et(ou) problèmes cibles.

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56). Ces recommandations en 2011 indiquent que la thérapie cognitivo-comportementale :

- est efficace, utilisée comme seul traitement, pour réduire les symptomes des dépressions légères à modérées (niveau de preuve : essais contrôlés randomisés) ;
- peut baisser le taux de rechutes après l'arrêt du traitement comparativement aux médicaments (niveau de preuve : essais contrôlés randomisés) ;
- peut être administrée avec succès de façon informatisée (niveau de preuve : essais contrôlés randomisés).

Les recommandations indiquent des principes généraux sur la psychothérapie :

- Les psychothérapies, en général, sont aussi efficaces que le traitement pharmacologique antidépresseur chez les patients qui ont une dépression caractérisée légère à modérée et peuvent être efficaces même chez les patients qui ont une dépression plus sévère ;
- La majorité des cliniciens recommandent d'associer la psychothérapie à un traitement pharmacologique chez les patients qui ont une dépression sévère ;
- Un traitement antidépresseur doit être envisagé chez les patients qui ont une réponse insuffisante après 12 à 16 semaines ;
- Le praticien doit également envisager d'initier une association antidépresseur et psychothérapie si le patient a :
  - Un antécédent de réponse partielle sous antidépresseur ou sous psychothérapie
  - Un antécédent de 2 épisodes dépressifs caractérisés à faible intervalle
  - Un épisode dépressif de 2 ans ou plus
  - Des difficultés psychosociales qui interfèrent avec l'adhésion au traitement

Les recommandations allemandes de Härter *et al.* (93).

Ces recommandations indiquent en 2010 qu'une psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale (TCC) incluse) doit être proposée pour traiter des épisodes dépressifs légers à modérés (recommandation de grade A, niveau de preuve Ia).

Une psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale (TCC) incluse) combinée à un antidépresseur doit être proposée pour traiter des épisodes dépressifs sévères (recommandation de grade A, niveau de preuve Ib).

S'il est envisagé une monothérapie pour traiter un épisode dépressif modéré à sévère, une psychothérapie est équivalente à un traitement antidépresseur en monothérapie (recommandation de grade A, niveau de preuve Ib).

L'évaluation de la réponse des patients à la psychothérapie nécessite un suivi régulier : suivi hebdomadaire durant les 4 premières semaines, puis selon les symptômes du patient (recommandation de grade A, niveau de preuve Ib).

Les recommandations canadiennes du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) **et du *Guidelines and Protocols Advisory Committee*** (GPAC) (16, 113).

Ces recommandations de 2008 actualisées en 2013 indiquent que les psychothérapies sont recommandées en phase aigüe des dépressions légères à modérées et / ou en phase de maintien pour prévenir les rechutes. Les psychothérapies de première intention sont la psychothérapie de type cognitif et comportemental et la psychothérapie interpersonnelle.

Les psychothérapies sont aussi efficaces que les antidépresseurs. Pour certains patients, la combinaison d'un traitement médicamenteux et d'une psychothérapie est plus efficace qu'une psychothérapie seule.

Cette combinaison doit être envisagée pour les patients avec :

- des épisodes dépressifs chroniques ou sévères,
- des comorbidités psychiatriques,

- ou une faible réponse au traitement médicamenteux.

La durée de la psychothérapie de type cognitivo-comportemental varie entre 12 et 16 séances.

La TCC est administrée individuellement ou en groupes et inclut également des ressources d'auto-guide.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) Choices (114).

Ces recommandations indiquent en 2014 :

Pour les épisodes dépressifs modérés à sévères, les interventions psychologiques peuvent être délivrées seules ou en association avec un antidépresseur.

Il est recommandé :

- d'envisager la thérapie cognitivo-comportementale individuelle, l'activation comportementale, la psychothérapie interpersonnelle.
- d'envisager la thérapie cognitivo-comportementale individuelle pour les personnes :
  - ayant eu un antécédent significatif de dépression,
  - ayant eu une rechute malgré des médicaments,
  - avec des symptômes résiduels en dépit d'un traitement ;
- d'envisager en général de 16-à 20 séances sur une durée de 3 à 4 mois et plus si nécessaire ;
- de proposer 2 séances par semaine pour les 2 ou 3 premières semaines puis inclure 4 à 6 séances de suivi pour les 6 mois qui suivent.

Les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) (115).

Ces recommandations de 2012 indiquent :

- Pour les personnes ayant une dépression caractérisée légère à modérée : une psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale incluse) ou un antidépresseur sont recommandés en première ligne de traitement ;
- Pour les personnes ayant une dépression sévère ou chronique : un antidépresseur combiné à une psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale incluse) est recommandé en première ligne de traitement.
- Pour les personnes dépressives dont les symptômes ne diminuent pas malgré une première ligne de traitement bien conduite, les recommandations proposent les options suivantes : combiner un antidépresseur et une psychothérapie (sans précision sur le type de psychothérapie) ; passer d'un antidépresseur à une psychothérapie.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (88). Ces recommandations en 2011 indiquent que parmi les interventions de psychothérapie pour le traitement d'une dépression, la thérapie cognitivo-comportementale a l'efficacité la mieux documentée.

Les recommandations sont :

- La thérapie cognitivo-comportementale est recommandée quand le patient déprimé a des pensées négatives (recommandation de grade A, niveau de preuve 1++) ;
- La thérapie cognitivo-comportementale est également efficace comme traitement de maintien et est recommandée pour les patients qui ont des dépressions récurrentes et qui ne sont plus sous traitement médicamenteux (recommandation de grade B, niveau de preuve 1+) ;
- Il y a peu de données sur la durée optimale d'une psychothérapie. La thérapie cognitivo-comportementale a été administrée en 12 sessions à la fréquence de 1 session par semaine. La thérapie cognitivo-comportementale doit être administrée pour une période plus longue (c-à-d 16 semaines ou plus) lorsque la dépression est sévère (recommandation de Grade A, niveau de preuve 1+).

Les recommandations indiquent des principes généraux sur la psychothérapie :

- La psychothérapie seule est aussi efficace que les antidépresseurs chez les personnes ayant une dépression légère à modérée et peut être utilisée en première intention (recommandation de grade A, niveau de preuve 1++) ;
- S'il n'y a pas de réponse à la psychothérapie, envisager de changer pour ou d'ajouter un traitement médicamenteux. S'il y a une réponse partielle à la psychothérapie, envisager de changer l'intensité ou le type de psychothérapie, ou de changer pour ou d'ajouter un traitement médicamenteux (recommandation de grade D, niveau de preuve 4).
- La décision d'utiliser une psychothérapie dépends de la préférence du patient, l'aptitude du patient (conscience de soi et capable de communiquer des pensées et des sentiments), la disponibilité d'un thérapeute et la sévérité de la dépression.
- La présence de symptomes végétatifs marqués tel qu'un ralentissement psychomoteur, un réveil matinal précoce sévère ou une perte de poids sévère devrait favoriser l'usage d'une pharmacothérapie comme 1ère ligne de traitement.
- Les facteurs qui peuvent suggérer l'usage d'une psychothérapie incluent la présence de stresseurs psychosociaux significant, de conflits intrapsychiques, de difficultés interpersonnelles, d'une comorbidité de l'axe II, la disponibilité du traitement et, le plus important, la préférence du patient (recommandation de grade II).

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (62).
Ces recommandations en 2011 indiquent : en présence d'une dépression modérée à sévère si ces options de traitement sont disponibles, envisager une thérapie interpersonnelle, une activation comportementale ou une thérapie cognitivo-comportementale.

Les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (116). Ces recommandations en 2010 indiquent que pour les patients qui ont une dépression :
La thérapie cognitivo-comportementale individuelle (recommandation de grade A) ; les aides auto- guidées qui sont basées sur les principes de la thérapie cognitivo-comportementale ou comportementales (recommandation de grade A) et la thérapie cognitivo-comportementale informatisée (recommandation de grade A) sont recommandées comme des options de traitement.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4).
Ces recommandations de 2010 indiquent que la thérapie cognitivo-comportementale fait partie des thérapies recommandées comme traitement initial des patients atteints de dépression légère à modérée (recommandation de catégorie I).

Ces recommandations indiquent des principes généraux sur la psychothérapie :

- Les facteurs qui peuvent suggérer l'utilisation des interventions psychothérapeutiques incluent : la présence de facteurs de stress psychosociaux significatifs, les difficultés interpersonnelles, la disponibilité des traitements, et surtout la préférence du patient (recommandation de catégorie II).
- Le choix d'un type spécifique de psychothérapie dépend des buts du traitement, des réponses antérieures positives à un type spécifique de psychothérapie, de la préférence du patient, des qualifications du clinicien dans les approches spécifiques psychothérapeutiques (recommandation de grade II).
- Les patients sous psychothérapie doivent être soigneusement, régulièrement et systématiquement surveillés pour évaluer leur réponse au traitement et la sécurité du patient (recommandation de catégorie I).
- Lors de la détermination de la fréquence des séances de psychothérapie, le psychiatre doit considérer plusieurs facteurs : buts de la psychothérapie, sévérité des symptômes, comorbidités, disponibilité des soutiens sociaux, fréquence des visites nécessaire pour créer

et maintenir une relation thérapeutique, assurer l'adhésion au traitement, surveiller les symptômes dépressifs et le risque de suicide (recommandation de catégorie II).
- La combinaison d'une psychothérapie et d'un antidépresseur peut être utilisée comme traitement initial des dépressions modérées à sévères (recommandation de catégorie I).
- Cette combinaison peut également être un traitement initial chez les patients ayant une dépression plus légère avec des problèmes psychosociaux ou interpersonnels ou des conflits psychiques (recommandation de catégorie II).

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2). Ces recommandations en 2009 indiquent que les thérapies cognitivo-comportementales peuvent être dans l'épisode dépressif caractérisé :
- un traitement psychosocial de faible intensité ;
- un traitement psychologique de forte intensité.

Traitement psychosocial de faible intensité
Pour les patients avec un seuil persistant de symptomes dépressifs ou une dépression légère à modérée, envisager une des interventions psychosociales de faible intensité suivantes, selon la préférence du patient :
- une auto-aide individuelle guidée et basée sur les principes de la thérapie cognitivo comportementale ;
- une thérapie cognitivo comportementale informatisée ;
- un programme structuré d'activité physique en groupe.

Les programmes individuels guidés d'auto-aide basés sur les principes de la thérapie cognitivo-comportementale (incluant l'activation comportementale et les techniques de résolution de problèmes) pour les personnes avec un seuil persistant de symptomes dépressifs ou une dépression légère à modérée doivent :

- inclure la fourniture de matériels écrits d'une façon adapatée pour une lecture tenant compte de l'âge ;
- être soutenu par un praticien formé qui typiquement facillite le programme d'auto-aide et revoit l'évolution et le devenir ;
- consister en jusqu'à 6 à 8 sessions (face-à-face ou par téléphone) qui se déroulent normalement sur 9 à 12 semaines, incluant le suivi ;

La thérapie cognitivo-comportementale informatisée doit :

- être fournie par un poste individuel ou basée sur une programme internet ;
- iInclure une explication du modèle de la TCC ;
- être soutenue par un praticien formé, qui typiquement fournie une facilitation limitée du programme et revoit l'évolution et le devenir ;
- typiquement se dérouler sur une période de 9 à 12 semaines, incluant le suivi.

La thérapie cognitivo comportementale de groupe :

- est à envisager pour les patients avec un seuil persistant de symptomes dépressifs ou une dépression légère à modérée qui refusent une intervention psychosociale de faible intensité (auto-aide individuelle guidée et basée sur les principes de la thérapie cognitivo comportementale ; thérapie cognitivo comportementale informatisée ; programme structuré d'activité physique en groupe) ;
- doit, pour tous les patients qui ont un seuil persistant de symptomes dépressifs ou une dépression légère à modérée :
  - Etre basée sur un modèle structuré tel que « l'adaptation à la dépression » ;
  - Etre administrée par deux praticiens formés et compétents ;
  - Consister en 10 à 12 réunions de 8 à 10 participants ;
  - Se dérouler normalement sur une période de 12 à 16 semaines, incluant le suivi.

Traitement psychologique de forte intensité

Pour un seuil persistant de symptômes dépressifs ; une dépression légère à modérée avec une réponse inadéquate au traitement initial qui n'ont pas eu de bénéfice lors d'une intervention psychosocial de faible intensité, une alternative au traitement pharmacologique peut être une :

- thérapie cognitivo-comportementale ;
- thérapie interpersonelle ;
- activation comportementale ;
- thérapie de couple.

Pour les patients avec une dépression modérée à sévère, fournir une association d'un traitement antidépresseur et une psychothérapie de forte intensité de type cognitivo-comportementale soi.

Le choix de l'intervention doit être influencée par :
- la durée de l'épisode dépressif et la trajectoire des symptômes ;
- l'évolution antérieure de la dépression ete le sréponses au traitement ;
- la vraisemblance de l'adhésion au traitement et de tout effet indésirable ;
- la préférence et les priorités du patient.

Pour toutes les interventions d'intensité élevée, la durée du traitement doit normalement être dans les limites indiquées dans ces recommandations. Comme le but du traitement est d'obtenir une amélioration significative ou une rémission, la durée du traitement peut être :
- réduite si la rémission est obtenue
- augmentée si il y a des progrès et qu'il y a un accord entre le praticien et le patient sur un potentiel bénéfice de séances supplémentaires ;

Pour les patients déprimés qui ont une thérapie cognitivo-comportementale individuelle, la durée du traitement doit typiquement être comprise entre 16 à 20 sessions sur une période de 3 à 4 mois. Envisager également de faire deux sessions par semaine pour les 2 à 3 premières semaines de traitement pour les patients qui ont une dépression modérée à sévère.

Les sessions de suivi typiquement consistent en 3 à 4 sessions sur les 3 à 6 mois suivants pour tous les patients qui ont une dépression.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations de 2009 indiquent :

La thérapie cognitivo-comportementale individuelle est recommandée comme une option de traitement de la dépresion caractérisée

La thérapie cognitivo-comportementale peut être associée à une pharmacothérapie chez les patients qui ne répondent pas à une monothérapie.

Pour la thérapie cognitivo-comportementale individuelle, il est recommandée 16 à 20 sessions (recommandation de grade A).

La thérapie de groupe est une option de traitement de la dépression caractérisée (recommandation de grade B).

Pour les dépresions sévères, la thérapie cognitivo-comportementale est une option de traitement (recommandation de grade B).

Pour les dépressions sévères, recurrentes (au moins 3 épisodes), la thérapie cognitivo-comportementale en association avec une pharmacothérapie est recommandée comme une option de traitement (recommandation de grade A).

La version actualisée en 2016 de ces recommandations indique (118) qu'il est recommandé de proposer comme traitement de première ligne pour les épisodes dépressifs caractérisés légers à modérés non compliqués une des psychothérapies suivantes :
- thérapie cognitivo-comportementale ;
- thérapie d'acceptation et d'engagement (*Acceptance and Commitment Therapy : ACT*) ;
- thérapie interpersonelle ;
- thérapie de pleine conscience ;
- thérapie de résolution de problème ;

Les preuves ne permettent pas de recommander une psychothérapie par rapport à une autre.

Pour les patients qui choisissent une psychothérapie comme option de traitement, il est suggéré de proposer une psychothérapie individuelle ou de groupe selon la préférence du patient (recommandation faible).

Il est recommmandé de proposer une thérapie cognitivo-comportementale informatisée soit comme une intervention associée ou, selon la préférence du patient, comme un traitement de 1ère ligne (recommandation forte).

Pour les patients à haut risque de rechute (plus de 2 dépressions caractérisées, rémission instable), il est recommandé de proposer durant la phase de traitement de maintien (après que la rémission soit effective), pour réduire le risque de rechute, une des psychothérapies suivantes :

- thérapie cognitivo-comportementale ;
- thérapie interpersonelle ;
- thérapie de pleine conscience.

Pour les dépressions sévères ou reccurrentes, il est suggéré de proposer d'associer un antidépresseur et une psychothérapie basée sur des preuves (recommandation faible).

Les recommandations brésiliennes de la *Brazilian Medical Association* (BMA) (92).

Ces recommandations de 2009 indiquent que, pour les traitements psychologiques spécifiques, des preuves suggèrent :

- une efficacité similaire pour les antidépresseurs, les thérapies de type cognitivo-comportemental et les psychothérapies interpersonnelles ou les traitements combinés dans les dépressions légères à modérées ;
- une efficacité supérieure des traitements combinés (antidépresseur + psychothérapie) dans les dépressions modérées à sévères ;
- une absence de preuve dans les dépressions très sévères.

L'association d'une psychothérapie et d'un antidépresseur fait partie des stratégies recommandées par la BMA chez les patients qui ne répondent pas à un traitement antidépresseur.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (117). Ces recommandations indiquent en 2008 :

Dans la dépression caractérisée il y a des preuves d'une efficaccité attribuable à la thérapie cogntivio-comportementale (niveau de preuve I), la thérapie comportementale /activité programmée (niveau de preuve I), la psychothérapie interpersonelle (niveau de preuve I) et l'activité physique supervisée de haute intensité (niveau de preuve I/II).

Seule la thérapie cognitivo-comportementale a des preuves d'efficacité pour réduire le risque de de rechute (niveau de preuve I).

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8). Ces recommandations en 2008 indiquent :

La thérapie cognitivo-comportementale ou une thérapie de résolution de problèmes (6 à 8 sessions durant 10 à 12 semaines) est une alternative à un antidépresseur pour un traitement de première ligne d'une dépression modérée ;

Pour les patients présentant une dépression initialement sévère, le praticien doit envisager d'associer un antidépresseur à une psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale ou thérapie interpersonelle 16 à 20 sessions).

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14). Ces recommandations indiquent en 2007 :

Dépression caractérisée légère

La thérapie cognitivo-comportmentale, la thérapie de soutien, la thérapie de résolution de problèmes sont à envisager (recommandation de grade A).

Dépresion cacactérisée modérée à sévère

La thérapie cognitivo-comportementale (recommandation de grade A).

La thérapie ocgnitivo-comportementale doit être proposée aux patients qui ne prennent pas ou qui refusent un médicament antidépresseur (recommandationde grade B).

La durée de l'intervention psychologique doit être de 16 à 20 séances durant une période de 6 à 9 mois (recommandation de grade C).

En cas de dépression sévère l'association antidépresseur-thérapie cognitvo-comportementale doit etre envisagé (recommandation de grade C).

Méta-analyses

Pour répondre à cette question, 10 méta-analyses ont été sélectionnées :
- méta-analyse de Guidi *et al.* de 2016 (119) ;
- méta-analyse d'Amick *et al.* de 2015 (120) ;
- méta-analyse de Linde *et al.* de 2015 (121) ;
- méta-analyse de Cuijpers *et al.* de 2014 (122) ;
- méta-analyse de Cuijpers *et al.* de 2013 (123) ;
- méta-analyse de Huntley *et al.* de 2012 (124) ;
- méta-analyse de Jakobsen *et al.* de 2012 (125) ;
- méta-analyse de Jakobsen *et al.* de 2011 (126) ;
- méta-analyse de Vittengl *et al.* de 2007 (127).

Méta-analyse de Guidi *et al.* en 2016 (119)

Une méta-analyse incluant 13 essais contrôlés randomisés, publiée en 2016, a pour objectif d'évaluer l'utlisation séquentielle d'une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) séquentielle *versus* un traitement d'une dépression caractérisée de l'adulte :

- TCC associée ou non à un médicament antidépresseur ;
- TCC durant le traitement pharmacologique antidépresseur de maintien ;
- TCC après arrêt du traitement pharmacologique antidépresseur.

Méthode

La stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu'en 2014, à partir d'Embase, PubMed, Psychinfo, *Web of science*, *Cochrane Library*, interrogation de bases de données d'essais contrôlés.

Les critères d'inclusion sont : essai contrôlé randomisé qui évalue l'efficacité d'une psychothérapie séquentielle suivant la réponse au traitement pharmacologique antidépresseur à la phase aigue, patient d'âge ≥18 ans, dépression unipolaire caractérisée diagnostiquée avec des critères opérationnels.

Les critères d'exclusion sont : psychothérapie non administrée en face à face, étude de traitement de maintien dans lesquelles la psychothérapie est administrée dès la phase aigue.

La sélection des essais est faite par deux auteurs et l'extraction des données est faite par deux auteurs.

À partir de 59 références, 35 articles sont éligibles et 22 sont exclus : étude non randomisée (n=4), taux de rechute non rapporté (n=6), électroconvulsivothérapie à la phase aigue (n=1), étude de continuation/maintien (n=11).

L'efficacité est jugée sur la rechute ou la récidive telle que définie dans chaque étude, le critère principal est le risque relatif de rechute ou de récidive.

L'hétérogénéité des résultats des études jugée sur les statistique Q, I^2 est considérée faible (I^2≤25 %), modérée (I^2≤50 %) ou élevée (I^2 ≥75 %). C'est une méta-analyse par comparaison directe. Les risques relatifs (RR) sont estimés avec un modèle à effet aléatoire.

Résultats

Les 13 essais retenus incluent un total de 1 410 sujets. Dans ces essais, il s'agit d'une TCC *versus* traitement pharmacologique et prise en charge clinique (n=3) ; d'une TCC *versus* traitement habituel (n=6) ; d'une TCC *versus* psychoéducation et traitement habituel (n=1) ; d'une TCC *versus* prise en charge clinique uniquement.

Le traitement « habituel » inclut les soins standards tels que typiquement indiqué par les agences sanitaires référentes, sans restriction pour l'usage d'une pharmacothérapie.

La prise en charge clinique consiste en un suivi de la prise du traitement pharmacologique (incluant la titration du médicament antidépresseur), de revoir le statut clinique du patient et de lui fournir un soutient limité et des conseils si nécessaire, alors que les interventions spécifiques sont proscrites (exposition de stratégies, *diary work*, restructuration cognitive).

Les résultats de la méta-analyse sont en faveur d'un effet bénéfique de la TCC *versus* un groupe contrôle.

Tableau 32. Principaux résultats d'après la méta-analyse de Guidi *et al.*, 2016 (119)

	Essais	RR (IC95 %)	I^2	NNT
TCC associée ou non à un médicament antidépresseur	13 études 1410 sujets	0,78 (0,67-0,91)	0 %	8
TCC durant le traitement pharmacologique antidépresseur de maintien	9 études 1151 sujets	0,81 (0,68-0,96)	0 %	10
TCC après arrêt du traitement pharmacologique antidépresseur	4 études 259 Sujets	0,67(0,48-0,94)	0 %	5

RR : risque relatif ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; I^2 statistique d'hétérogénéité ;
NNT : nombre de sujets à traiter pour observer un effet bénéfique chez un patient

Conclusion de l'étude : Cette méta-analyse montre que l'intégration séquentielle de la TCC et du traitement pharmacologique antidépresseur est une stratégie viable pour la prévention de la rechute d'une dépression caractérisée, avec un NNT qui varie de 5 à 10 selon le stade d'introduction de la TCC. Cependant la variabilité de la définition du groupe contrôle, de l'échantillon de ces différentes méta-analyse sont une limite à l'interprétation pour une comparaison de ces différentes stratégies d'usage de la TCC.

Une méta-analyse de Amick *et al.* de 2015 (120) incluant 11 essais randomisés a pour objectif d'évaluer les bénéfices et les effets délétères des thérapies cognitivo-comportementales et des antidépresseurs de seconde génération pour le traitement initial d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte.

Méthodes de la méta-analyse

La stratégie de recherche documentaire est faite, sur la période de 1990 à Janvier 2015, à partir de Medline, Embase, Psychinfo, *Cochrane Library*, *Allied Complementary Medecine database*, *Cumulative Index to Nursing and Allied health Litterature* pour essais randomisé ou non randomisé et de régistres d'enregistrement des essais cliniques.

Les critères d'inclusion sont : Essai contrôlé randomisé, age≥18 ans, traité en ambulatoire pour un épisode dépressif caractérisé, publié en anglais, allemand, espagnol, hollandais, Diagnostic de dépression basé sur le *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders* (SCID-i), le *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) ou le *Mini-International Neuropsyhiatric Interview* (MINI).

Les critères d'exclusion sont : Patients hospitalisés, age <18 ans, études concernant la phase de maintien de traitement d'un épisode dépressif.

Le risque de biais dans les études est évalué à l'aide d'un outil dévelopé par la Collaboration Cochrane.

La sélection des essais et l'extraction des données sont faites par trois auteurs.

À partir de 7 813 références, 7 368 sont exclues à l'étape de lecture du résumé, 445 sont éligibles, 390 sont exclues : article complet non disponible (n=11), population non éligible (n=84), type de publication inadéquate (n=59), intervention inadéquate (n=34), schéma d'étude ou comparaison inadéquate (n=187), autre (n=15).

L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2. C'est une méta-analyse par comparaison directe avec un modèle à effets aléatoire ou à effets mixtes.

Les auteurs estiment :

- La différence standardisée d'un score de cotation de la symptomatologie dépresssive : *Beck Depression Inventory* (BDI-I ou BDI-II) ou *Hamilton Depresion Rating Scale* (HDRS)
- Le nombre de sujets à traiter pour observer un effet bénéfique (NNT)
- Le risque Relatif (RR) de réponse, rémission et d'arrêt du traitement.

Résultats

Les 11 essais inclus comparent une TCC *versus* traitement pharmacologique et prise en charge clinique (n=3) ; une TCC *versus* psychoéducation et traitement habituel (n=1) ; une TCC *versus* prise en charge clinique uniquement (n=. x)

La durée de traitement est de 4 semaines (n=1), 8 semaines (n=2), 10 semaines (n=1),12 semaines (n=2), 14 semaines (n=1),16 semaines (n=2),

Antidépresseur versus TCC

Il n'y a pas de différence de score (4 essais ; 249 sujets ; I^2 = 44 % ; différence de HDRS de -0,38 (IC95 %=-2,087 à 2,11). Les autres résultats ne montrent pas de différence d'efficacité mais un arrêt de traitement pour effet indésirable plus fréquent sous antidépresseur (tableau 33).

Tableau 33. Résultats principaux de méta-analyses comparant Antidépresseur *versus* TCC d'après Amick *et al.*, 2015 (120)

Critère de jugement	Niveau de preuve*	Résultats
Rémission	faible	3 essais, 432 sujets ; I^2 = 49 % RR (IC95 %) = 0,98 (0,73 -1,32)

Critère de jugement	Niveau de preuve*	Résultats
Réponse	modéré	5 essais, 660 sujets ; I^2 = 0 % ; RR (IC95 %) = 0,91 (0,77-1,07)
Effets indésirables	insuffisant	Données insuffisantes
Arrêt de traitement	modéré	4 essais ; 646 sujets ; I^2 = 47 % RR (IC95 %) = 1,00 (0,55 -1,88)
Arrêt de traitement pour effets indésirables	faible	3 essais; 476 sujets; I^2 = 62 %; RR (IC95 %) =2,54(0,39 -16,47)
Arrêt de traitement pour inefficacité	Non précisé	3 essais; 476 sujets; I^2 = 51 %; RR (IC95 %) =0,36(0,06 -2,21)

*Niveau de preuve basé sur la méthode de l'agence Américaine du Healthcare research and Quality for Evidence-Based Practice center programme ; RR: risque relatif ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; I^2 : statistique d'hétérogénéité des études

Antidépresseur versus antidépresseur + TCC
Il n'y a pas de différence pour une rémission (RR (IC95 %)= 1,06 (0,82-1,38) ; une réponse au traitement (RR= 1,063 (0,85-1,26), un arrêt de traitement (RR (IC95 %)=0,77 (0,37 -1,60) ; ni un arrêt de traitement pour effet indésirable (RR (IC95 %)= 2,93 (0,72 -11,91). Tous ces résultats sont d'un niveau de preuve faible.

Conclusion : Cette méta-analyse à la phase aiguë de traitement d'un épisode dépressif caractérisé, ne montre pas de différence d'efficacité entre antidépresseurs de seconde génération *versus* TCC mais un arrêt de traitement pour effets indésirables plus fréquent sous antidépresseurs de seconde génération.

Une méta-analyse de Linde *et al.* de 2015 (121) incluant 30 essais randomisés a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la pyschothérapie en comparaison à une prise en charge usuelle ou à un placebo, lors du traitement d'une dépression en soins primaires.

Méthodes de la méta-analyse
La stratégie de recherche documentaire est faite à partir de MEDLINE, Embase, Psychinfo, du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) et des références de 116 méta-analyses.
Les critères d'inclusion sont : Essai contrôlé randomisé, publié en anglais, allemand, espagnol, hollandais, Diagnostic de dépression basé sur le *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders* (SCID-i), le *Composite Intrernational Diagnostic Interview* (CIDI) ou le *Mini-International Neuropsyhiatric Interview* (MINI)

Les critères d'exclusion sont : Patients hospitalisés ou d'âge <18 ans, études concernant la phase de maintien de traitement.

La qualité des études est évaluée à l'aide d'un outil dévelopé par la *Cochrane Collaboration* qui évalue le risque de biais.

La sélection des essais est faite par quatre auteurs et l'extraction des données est faite par trois auteurs.

À partir de 18 967 références, 100 articles avec texte complet sont éligibles, 63 sont exclus pour les raisons suivantes: schéma de l'étude (n=7), population (n=16), critères de jugement non pertinents (n=3), intervention réalisée (n=2), absence de groupe controle placebo ou soins usuels (n=6), publication supplémentaire hors sujet (n=26), protocole sans résultats (n=2), attrition supérieure à 50 % (n=1).

L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2 (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée). C'est une méta-analyse par comparaison directe avec un modèle à effets aléatoire ou à effets mixtes.

Les auteurs estiment :
- la différence standardisée d'un score de cotation de la symptomatologie dépresssive : *Beck Depression Inventory*, *Hamilton Depresion Rating Scale*, *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*
- le nombre de sujets à traiter pour observer un effet bénéfique (NNT)
- les probabilités de réponse, de rémission et d'arrêt de traitement

Résultats

Les 30 essais inclus dans ces méta-analyses comportent un total de 5 159 patients recrutés en soins primaires. Ils ont exclusivement un épisode dépressif caractérisé (n=10), une dépression pour laquelle le diagnostic n'est pas homogène (n=14) ou une dyshthymie (n=6). Dasn ces études, le risque de biais est considéré faible (n=10), peu clair (n=9) ou élévé (n=11).

Les auteurs distinguent :
- TCC en face à face
- TCC de haute intensité (au minimum 6 séances avec le thérapeute)
- TCC auto guidée (moins de 6 séances avec le thérapeute)
- TCC avec un contact minimum avec le thérapeute (absence ou moins de 90 minutes).

Tableau 34. Principaux résultats de méta-analyses évaluant l'efficacité d'une thérapie cognitivo-comportementale, d'après Linde *et al.*, 2015 (121)

	TCC face-à-face	TC intense	TCC autoguidée	TCC avec contact minimal ou absent
Différence standardisée moyenne (D)	D= - 0,30 IC (-048 à -0,13) 7 essais I^2 = 0 % 518 sujets dont 269 ayant une dépression caractérisée	D= - 0,30 IC (-048 à - 0,13) 3 essais I^2 = 71 % 791 sujets dont 297 ayant une dépression caractérisée	D= - 0,30 IC (- 048 à - 0,13) 4 essais I^2 = 71 % 716 sujets ayant une dépression	D= - 0,27 IC (- 0,44 à - 0,10) 4 essais I^2 = 29 % 861 sujets ayant une dépression
Réponse	OR = 1,58 (1,11-2,26) 7 essais I^2 = 0 % NNT = 10 (5 - 47)	OR = 2,04 (1,44-2,90) 3 essais I^2 = 23 % NNT = 6 (4 - 13)	OR = 1,58 (1,11-2,26) 4 essais I^2 = 35 % NNT = 10 (5 - 47)	OR = 1,32 (0,88 -2,00) 4 essais I^2 = 0 % NNT = 11(6-58)
Rémission	OR = 1,49 IC (0,90-2,46) 7 essais I^2 = 35 % NNT = na	OR= 1,51 IC (0,98-2,32) 3 essais I^2 = 36 % NNT = 9 (5 -28)	OR= 1,73 IC (1,21-2,50) 4 essais I^2 = 0 % NNT = 9 (5 -28)	OR= 1,46 IC (0,96-2,23) 3 essais I^2 = 0 % NNT= na
Arrêt de l'étude	OR = 0,98 IC (0,52-1,86) 6 essais I^2 = 25 %	OR = 1,05 IC (0,29-3,75) 2 essais I^2 = 75 %	OR = 1,54 IC (1,00-2,37) 4 essais I^2 = 32 %	OR = 1,32 IC (0,88-2,00) 4 essais I^2 = 32 %

OR : Odds Ratio ; IC :intervalle de confiance à 95 %; I^2 statistique d'hétérogénéité ;
NNT : nombre de sujets à traiter pour observer un éffet bénéfique

Conclusion : Cette méta-analyse suggère que la thérapie cognitivo-comportementale réalisée en « face à face » est efficace pour le traitement d'une dépression caractérisée. Les résultats concernant la TCC auto guidée et la TCC avec un contact minimal voir absent avec le thérapeute ne peuvent pas etre considérés comme valide pour une dépression caractérisée.

Une méta-analyse de Cuijpers *et al.* en 2014 (122) incluant 10 essais randomisés a pour objectif de comparer un traitement antidépresseur *versus* un groupe placebo.

Méthodes de la méta-analyse

La stratégie de recherche documentaire est faite à partir de PubMed, Embase, Psychinfo, du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) et des références de 116 méta-analyses.
Les critères d'inclusion sont : Essai contrôlé randomisé, publié en anglais, allemand, espagnol, hollandais, patient d'âge ≥ 18 ans, diagnostic de dépression basé sur le *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders* (SCID-I), le *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) ou le *Mini-International Neuropsyhiatric Interview* (MINI).

Les critères d'exclusion sont : patients d'âge <18 ans ou hospitalisés, études concernant la phase de meintien de traitement.

Le risque de biais dans les essais est évaluée à l'aide un outil dévelopé par la *Cochrane Collaboration*.

La sélection des essais est faite par deux auteurs. Il n'y a pas de précision pour l'extraction des données.

À partir de 13 407 références, 1 344 sont éligibles, 1 334 études sont exclues : comparaison incorrecte (n=243) ; étude dupliquée (n=306) ; absence de diagnostic (n=165) de groupe contrôle (n=167) ou de psychothérapie (n=151) ; autre raison (n=280).

L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I2 % (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée). C'est une méta-analyse par comparaison directe avec un modèle à effets aléatoire ou à effets mixtes.

Les auteurs définissent :

- Un groupe TCC (si la psychothérapie inclut une restructration cognitive ou une approche comportementale
- Un groupe autre psychothérapie (association TCC et thérapie interpersonelle ; ou autre psychothérapie telle que la thérapie psychodynamique)

Les auteurs estiment :

- la différence standardisée (Statistisque g de Hegdes), entre les groupes comparés, d'un score de BDI-I ou de BDI-II ou de HDRS à la fin de l'intervention.
- Le Nombre de sujets à traiter pour observer un effet bénéfique (NNT)

Résultats

Dans les 10 études incluses dans cette méta-analyse, les patients ont une dépression caractérisée (n=7), une dépression mineure (n=2), une dépression caractérisée ou mineure (n=1). La majorité des études (n=6) remplissent les 4 critères de qualité, les autres remplissent 3 critères (n=3) ou 1 seul critère (n=1 faible qualité).
Les patients sont randomisés en 3 groupes : psychothérapie, médicament, placebo.
Les 12 comparaisons de psychothérapies concernent une TCC (n=4), une thérapie de résolution de problème (n=3), une thérapie interpersonelle (n=2), une autre thérapie (n=2) et l'activation comportementale (n=1).

Les 5 études qui évaluent la TCC :

- remplissent les 4 critères de qualité (n=3) ou 3 de ces critères (n=2)
- inclent de spatients qui ont un épisode dé)pressif caractérisé (n=4) ou également une dépression mineure (n=1)
- La TCC est réalisé de façon individulelle (n=4) ou en groupe (n=1)

Tableau 35. Résulats d'une méta-analyse compaant psychothérapie *versus* placebo, d'après Cuijpers *et al.*, 2014 (122)

Comparaisons	Résultats
Psychothérapie *versus* placebo en comprimé	10 études ; 1240 sujets : 12 comparaisons ; I^2=0 %

Comparaisons	Résultats
	g (IC95 %)= 0,25 (0,14 à -0,36) NNT (IC95 %) = 7,14 (5,00 – 12,82)
Thérapie Cognitivo-Comportementale *Versus* placebo en comprimés	5 études ; 450 sujets dont 330 avec une dépression caractérisée ; I^2=63 % G (IC95 %) = 0,33 (0,16-0,50) NNT (IC95 %) = 5,43 (3,62 – 11,11)

Conclusion
Cette méta-analyse montre, en analyses de sous-groupe, que la TCC est plus efficace qu'un traitement placebo administré en comprimé pour réduire le score de cotation de la symptomatologie dépressive

Une méta-analyse de Cuijpers *et al.* de 2013 (123) incluant 115 essais randomisés, a pour objectif de comparer l'effet la TCC *versus* un groupe contrôle ou *versus* une psychothérapie ou *versus* un traitement médicamenteux

Méthodes de la méta-analyse
La stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu'en 2012, à partir de PubMed, Embase, Psychinfo et du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Les critères d'inclusion sont : Essai contrôlé randomisé, TCC *versus* un groupe contrôle (liste d'attente, prise en charge habituelle, placebo), TCC *versus* un autre traitement (psychothérapie ou pharamcothérapie, TCC associée à une pharmacotéhrapie *versus* pharmacothérapie, pas de restriction de langue de publication.

Les critères d'exclusion sont : patients hospitalisés ou d'âge<18 ans.

La qualité des études est évaluée à l'aide un outil dévelopé par la *Cochrane Collaboration*.

La sélection des essais et l'extraction des données sont faites par deux auteurs.

À partir de 12 368 articles identifiées, 1 237 sont éligibles, 1 122 études sont exclues : adolescents (n=68), publication doublon (n=279), absence de randomisation (n=53), diagnostic pas exclusivement dépression (n=143), absence de psychothérapie (n=142) ou de groupe contrôle (n=116), traitement de maintien (n=49), indicateur d'intérêt non évaluable (n=18), absence de TCC(n=108), autre raison (n=146).

L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2 % (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée). C'est une méta-analyse par comparaison directe avec un modèle à effets aléatoire ou à effets mixtes.

Les auteurs estiment :

- la différence standardisée standardisée (statistisque g de Hegdes), d'un score de cotation de la symptomatologie dépresssive (*Beck Depression Inventory*, *Hamilton Depresion Rating Scale* ou *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*)
- le nombre de sujets à traiter pour observer un effet bénéfique (NNT)

Résultats
Dans les 115 essais retenus pour les méta-analyses, les patients sont recrutés en population générale (n=63), en milieu sanitaire (n=28) ou dans un lieu qui n'est précisé (n=24). Les populations de ces essais sont des adultes en général (n=64), des sujets agés (n=15), des étudiants (n=6), des femmes ayant une dépression du post-partum (n=8), des patients de médecine générale (n=13) ou autres (n=9).

Au total 43 essais/115 remplissent 3 critères de qualité sur 4. La TCC est réalisée selon le manuel de Beck dans la majorité des études et dans 2/3 le nombre de sessions de TCC varie de 8 à 16.

Les analyses principales montrent :

- une meilleure efficacité de la TCC *versus* un groupe contrôle (mais un possible biais de publication n'est pas exclu)
- une meilleure efficacité de l'association TCC+pharmacothérapie *versus* pharmacothérapie

Tableau 36. Principaux résultats d'une méta-analyse qui évalue les effets de la thérapie cognitivo-comportementale, d'après Cuijpers *et al.*, 2013 (123)

Comparaisons	Résultats
TCC *versus* groupe controle	75 essais ; 94 comparaisons ; I^2= 56,6 % g=0,71 (0,62-0,79) p<0,0001 NNT= 2,60
TCC *versus* pharmacothérapie	20 essais ; 20 comparaisons ; I^2= 32,2 % g = 0,03 (-0,13- 0,18) p>0,05 NNT=62,5
TCC *versus* autres psychothérapies	46 essais - thérapie de soutien 16 comparaisons ; I^2=26,7 % ; g= 0,1 (-0,06-0,25) ; NNT= 17,8 - activation comportementale 8 comparaisons ; I^2=0 % ; g= -0,02 (-0,25-0,21) ; NNT= 83,3 - psychothérapie psychodynamique 5 comparaisons ; I^2= 16,3; g= 0,1 (-0,06-0,25) ; NNT=7,14 -Thérapie interpersonelle 5 comparaisons ; I^2= 41,5 %; g= -0,09 (-0,39-0,20) ; NNT= 20 - Thérapie de résolution de problèmes 3 comparaisons; I^2=0 % ; g= -0,13 (-0,39-0,13) ; NNT=13,5 - autre psychothérapie 9 comparaisons ; I^2=0 % ; g= -0,09 (-0,29-0,12) ; NNT= 20
Pharmacothérapie *versus* TCC + pharmacothérapie	11 essais ; I^2=16,4 % g= 0,49 IC95 %=0,29-0,69 ; I^2= 16,4 ; NNT=3,68

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale ; g : statistique qui évalue la différence standardisée :
I^2 : statistique qui évalue l'hétérogénéité des études ; NNT : nombre de patients à traiter pour améliorer un patient

Les analyses secondaires montrent :

- La TCC *versus* un groupe contrôle est plus efficace quel que soit l'outil d'aide au diagnostique considéré (NNT=2,10 avec le HDRS ; NNT= 2,36 avec le BDI et NNT=2,60 avec le BDI-II).
- La TCC *versus* un groupe controle n'a pas d'efficacité différente selon qu'elle soit réalisée en individuel (46 comparaisons ; I^2= 61,8 % ; g(IC95 %)=0,71(0,57-086) ; NNT=2,60) en groupe (27 comparaisons ; I^2= 46,9 % ; g(IC95 %)=0,71 (0,58-0,83) ; NNT=2,60) ou de façon auto-guidée (20 comparaisons ; I^2= 31,3 % ; g(IC95 %)=0,71(0,58-0,83) ; NNT=2,42).

- La TCC *versus* pharmacothérapie a des résultats différents pour le HDRS (15 comparaisons ; I^2= 42,9 % ; g (IC95 %)=0,06 (-010- 0,21) ; NNT=29,4) ou le BDI (12 comparaisons ; g (IC95 %)=0,13 (-0,13 – 0,38) I^2= 68 % ; NNT=13,5).

Conclusion : Cette méta-analyse, montre en se basant sur une différence standardisée du score d'une echelle de cotation de la symptomatolgie dépressive et du NNT, que la TCC est un traitement efficace pour la dépresion de l'adulte. Le NNT est de 2,60 pour la TCC lorsqu'elle est comparée à un groupe contrôle ne comportant ni psychothérapie ni pharmacothérapie. Cependant ce NNT est possiblement surestimé du fait d'un biais de publication et de la qualité des études incluses.
La TCC n'est pas significativement plus ou moins efficace qu'une autre psychothérapie, ni que la pharmacothérapie.
L'association d'une TCC+ pharmacothérapie est plus efficace qu'une pharmacothérapie.

Une méta-analyse de Huntley *et al.* de 2012 (124) incluant 23 essais randomisés a pour objectif de comparer une thérapie cognitive en groupe *versus* une prise en charge usuelle ou *versus* une thérapie cognitive comportementale individuelle.

Méthodes de la méta-analyse
La stratégie de recherche documentaire est faite à partir de Medline, Embase, Psychinfo, du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) et des références de 116 méta-analyses.

Les critères d'inclusion sont : Essai contrôlé randomisé, âge ≥18 ans, diagnostic primaire de dépresoion caractérisée, diagnostic de dépression selon les critères de la CIM-10, du DSM-III, DSMIII-R ou DSM-IV ; Pas de restriction de langue de publication.

Les critères d'exclusion sont : âge <18 ans, patients en remission de dépression,

La qualité des études est évaluée à l'aide un outil dévelopé par la *Cochrane Collaboration* qui évalue le risque de biais.

La sélection des essais et l'extraction des données sont faites par deux auteurs.

À partir de 13 303 références1 sont exclues : ne concene pas la théhrapie cognitive ou la dépression.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 % (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée). C'est une méta-analyse par comparaison directe avec un modèle à effets aléatoire ou à effets mixtes.

Le critère de jugement principal est la différence standardisée (Statistisque g de Hegdes), entre les groupes comparés, d'un score de BDI-I.

Résultats
Les 23 essais retenus incluent un total de x sujets recrutés en population générale (n=63), en milieu sanitaire (n=28) ou dans un lieu qui n'est précisé (n=24). Les populations de ces études sont des adultes en général (n=64), des sujets agés (n=15), des étudiants (n=6), des femmes avec une dépression du post-partum (n=8), des patients de médecine générale (n=13) ou autres (n=9).

Au total seuls 43 essais remplissent 3 critères de qualité sur 4. Dans les 14 essais concernant la TCC, elle est réalisée selon le manuel de Beck dans la majorité des études et dans 2/3 le nombre de sessions de TCC varie de 8 à 16.

La TCC en groupe associée à la prise en charge habituelle *versus* prise en charge usuelle (n=12) ; TCC en groupe *versus* TCC individuelle (n=5) ; TCC en groupe *versus* prise en charge usuelle et *versus* TCC individuelle (n=2).

Tableau 37. Résultats de la méta-analyse de Huntley *et al.*, 2012 (124)

Comparaisons	Résultats
TCC en groupe + prise en charge usuelle *Versus*	A court terme 14 études ; 1106 sujets ; I^2=63 % SMD= -0,55 (IC95 %= -0,78 à -0,32) A court et moyen terme 3 études ; 1106 sujets ; I^2=63 % SMD= -0,55 (IC95 %= -0,78 à -0,32)
TCC en groupe *versus* TCC individuelle	Immédiatement après l'arrêt du traitement 7 études ; 211 sujets ; I^2=43 % SMD= 0,38 (IC95 %=-0,09-0,66) A court et moyen terme 3 études ; 131 sujets ; I^2=71 % SMD= -0,10 (IC95 %=--0,80-0,60)

Conclusion : Cette méta-analyse montre que l'association d'une TCC à une prise en charge usuelle est plus bénéfique à court et moyen terme que la prise en charge usuelle appliquée seule ; que immédiatement après l'arrêt du traitement une TCC individuelle est plus efficace qu'une TCC de groupe. Cependant à court et moyen termes (3 mois), il n'y a pas de différence d'efficacté entre TCC individuelle et TCC de groupe. Les auteurs relèvent que le faible niveau de preuve de ces résultats.

Une méta-analyse de Jakobsen *et al.*, de 2012 (125) incluant 7 essais randomisés a pour objectif de comparer les bénéfices et effets délétères de la thérapie cognitivo-comportementale *versus* psychothérapie interpersonelle.

Méthodes de la méta-analyse
La stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu'en 2010, à partir du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) de PubMed, Embase, Psychlist, Psychinfo,.

Les critères d'inclusion sont : essai contrôlé randomisé, patient d'âge >17 ans, diagnostic primaire de dépression caractérisée, diagnostic de dépression selon les critères de la CIM-10, du DSM-III , DSMIII-R ou DSM-IV ; publication en anglais, allemand, espagnol, hollandais,

Les auteurs considèrent que les critères suivants sont nécessaires pour que l'intervention soit qualifiée de thérapie cognitive. Elle doit :

- Chercher à lier des pensées, et comportements et à les associer à des symptomes dépressifs ;
- Chercher à enregistrer et à corriger des pensées ou des comportements irrationels, et les associent à des symptomes dépressifs;
- Chercher à enseigner au patient des méthodes alternatives de penser ou de comportement et les associent à des symptomes dépressifs,
- etre réalisée en face à face soit en groupe soit de façon individuellle.

Les critères d'exclusion sont les essais avec comme population cible : les patients déprimés ayant une comorbidité somatique significative ; la dépression du sujet agé (âge ≥ 65 ans), la dépression associée à la grossesse ; dépression associée à une dépendance alccolique ou aux drogues ;

La qualité des études est jugée à l'aide un outil dévelopé par la Collaboration Cochrane qui évalue le risque de biais.

La sélection des essais est faite par trois auteurs et l'extraction des données par deux auteurs.

À partir de 954 références, 587 sont exclues après lecture du titre ou résumé et 343 sont exclues après analyse de la version intégrale (absence de randomisation *versus* « pas dintrevention », ne concene pas la théhrapie cognitive ou la dépression.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I2 % (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée). C'est une méta-analyse par comparaison directe avec un modèle à effets aléatoire ou à effets mixtes.

Les auteurs estiment :

- La différence standardisée d'un score de cotation de la symptomatologie dépresssive : *Beck Depression Inventory* (BDI-I ou BDI-II) ou *Hamilton Depresion Rating Scale* (HDRS)
- Le risque Relatif (RR) d'absence de rémission
- Le nombre de sujets à traiter pour observer une remission (NNT)

Résultats

Les 7 essais inclus dans la méta-analyse (741 sujets), la thérapie cognitive et interpersonelles sont individuelles (n=4) en groupe (n=1) ou non précisée (n=2) avec un nombre de sessions variant de 8 à 16.

Les analyses principales ne montrent pas de différence pour la réduction du score de HDRS et de BDI à l'arrêt d'un traitement par une psychothérapie cognitive ou interpersonelle.

Tableau 38. Principaux résulats de méta-analyses évaluant l'efficacité à la fin du traitement d'une thérapie cognitive *versus* une thérapie interpersonelle d'après Jakobsen *et al.*, 2012 (125)

Comparaisons	Résultats
Différence au HDRS	4 essais ; 425 sujets ; I^2=0 % Différence (IC95 %) = -1,02 (-2,35 à 0,32) p=0,14
Différence au BDI	5 essais ; 539 sujets ; I^2=0 % ; Différence (IC95 %) = -1,29 (-2,73 à 0,14) p=0,08

Les analyses secondaires ne montrent pas de différence significative entre TCC et psychothérapie interpersonelle pour le risque d'absence de remission à l'arrêt du traitement:

- Rémission selon le HDRS>7 : 4 essais ; 159 sujets ; I^2=67 % ; OR (IC95 %)=0,74 (0,49-1,13) ; p=0,16
- Rémission selon le BDI<10 : 3 essais ; 159 sujets ; I^2=77 % ; OR (IC95 %)=0,70 (0,46-1,08) ; p=0,11

Les données sont insuffisantes ou absentes pour évaluer les effets indésirables et la qualité de vie.

Conclusion : Cette méta-analyse, basée sur des études à haut risque de biais, ne montre pas de différence entre thérapie cognitive et thérapie interpersonelle pour réduire le score d'un outil d'aide au diagnostic de la dépression (HDRS ou BDI).

Une méta-analyse de Jakobsen *et al.*, de 2011 (126) incluant 12 essais randomisés a pour objectif de comparer une thérapie cognitive *versus* l'absence d'intervention lors d'une dépression caractérisée.

Méthodes de la méta-analyse

La stratégie de recherche documentaire est faite à partir de PubMed, Embase, Psychinfo, du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) et des références de 116 méta-analyses.

Les critères d'inclusion sont : Essai contrôlé randomisé, âge > 17 ans, diagnostic primaire de dépression caractérisée, Publié en anglais, allemand, espagnol, hollandais, Diagnostic de dépression selon les critères de la CIM-10, du DSM-III, DSMIII-R ou DSM-IV ;

Les critères d'exclusion sont : essai ciblant les patients déprimés ayant une comorbidité somatique significative ; ou la dépression du sujet âgé (âge≥65 ans), ou la dépression associée à la grossesse ou la dépression associée à une dépendance alccolique ou aux drogues.

Les critères nécessaires pour que l'intervention soit qualifiée de thérapie cognitive, la qualité des études, la sélection et l'extractionn, l'hétérogénéité des résulatts des études et les indicateurs d'efficacité estimés sont réalisées tel que dans la méta-analyse de Jakobsen *et al.* de 2012 (125).

À partir de 4 536 références, 4 137 sont exclues à partir du titre ou résumé, 339 sont exclus après analyse de la version intégrale de l'article (absence de randomisation *versus* « pas d'intervention », ne concene pas la thérapie cognitive ou la dépression) et 41 sont exclus parce que les critères d'inclusion ne sont pas remplis.

Les auteurs estiment la différence d'un score de cotation de la symptomatologie dépresssive : *Beck Depression Inventory* (BDI-I) ou *Hamilton Depresion Rating Scale* (HDRS) après la TCC.

Résultats

Les 12 études retenues (incluent au total 669 sujets), la TCC est conisdérée par les auteurs comme définie de façon adéquate dans 50 % (n=6), le niveau d'expérience du thérapeute a été jugé par les auteurs de la méta-analyse comme élevé (n=2), intermédiaire (n=2), faible (n=1) et pas clair (n=7). La TCC était individuelle (n=8), en groupe (n3) ou en groupe et individuelle (n=1). La durée de la TCC varie de 6 semaines (1 séance hebdomadaire de 30 minutes) 24 semaines dans une seule étude (5 fois par semaine lors de l'hospitalisation du patient puis à 1 séance hebdomadaire).

Les analyses principales montrent une baisse signifcative des scores de HDRS et de BDI (tableau 39)

Tableau 39. Principaux résulats de méta-analyses évaluant l'efficacité d'une thérapie cognitive *versus* l'absence d'intervention d'après Jakobsen *et al.*, 2011 (126)

Comparaisons	Résultats
A la fin du traitement	
Différence au HDRS	4 essais ; 207 sujets ; I^2=63 % Différence (IC95 %) = -3,05 (-5,23 à -0,87)
Différence au BDI	8 essais ; 470 sujets ; I^2=0 % ; Différence (IC95 %) = -4,86 (-6,44 à -3,28)
A distance de l'arrêt du traitement	
Différence au HDRS	2 essais ; 80 sujets ; I^2=57 % Evaluation à 1 mois d'arrêt (1 étude) pu à 1 an d'arrêt (1 étude) d(IC95 %) = -0,32 (-0,85 à -0,22)
Différence au BDI	2 essais ; 80 sujets ; I^2=0 % ; Evaluation à 1 mois d'arrêt (1 étude) pu à 1 an d'arrêt (1 étude) d(IC95 %) = -3,68 (-8,11 à -0,75)

Les analyses secondaires montrent que la TCC réduit significativement le risque d'absence de remission définie en se basant uniquement sur le score de HDRS et non pas sur le BDI :

- Rémission selon le HDRS>7 : 3 essais ; 159 sujets ; I^2=0 % ; OR (IC95 %)=0,42 (0,21-0,85 ; p=0,02) ; NNT (IC95 %) = 4 (3 -13).
- Rémission selon le BDI<10 : 3 essais ; 159 sujets ; I^2=0 % ; OR (IC95 %)=0,54 (0,27-1,09 ; p=0,08)

<u>Conclusion :</u> Cette méta-analyse conclut que la thérapie cognitivo-comportementale pourrait avoir une efficaciité pour la dépression mesurée par le HDRS ou le BDI. Cependant le haut niveau à risque des études inclues avec l'hétérogénéité des variables d'interet (durée du traitement, délai après arrêt du traitement) est une limite importante pour l'interprétation de ces résultats.

Une méta-analyse de Vittengl *et al.* de 2007 (127) incluant 11 études a pour objectif d'évaluer si, comparée à d'autres traitements, la thérapie cognitivo-comportementale à la phase aigue ou à la phase de maintien du traitement d'une dépression caractérisée réduit le risque de rechute et de récidive.

<u>Méthodes de la méta-analyse</u>
La stratégie de recherche documentaire est faite, juqu'en 2006, à partir de MEDLINE, et Psychinfo.

Les critères d'inclusion des études sont : article publié en anglais, patient d'âge≥18 ans avec une dépression caractérisée traitée par une thérapie cognitvivo-comportementale, nombre de patients répondeurs à la phase aigue du traitement rapporté, évaluation de suivi après la phase aigue de traitement avec indication du nombre de patients répondeurs qui ont une rechute ou une récidive, schéma d'étude concernant au moins une des questions abordée par la méta-analyse.

Les critères d'exclusion sont : diagnostic primaire autre qu'une dépression, seuls les scores quantitatifs sont rapportés pour les sujets répondeurs, absence de distinction de rechute et de récidive, absence de suivi longitudinale des patients.

La sélection des essais est faite par trois auteurs et l'extraction des données par deux auteurs.

À partir de 28 études identifiées, 17 sont exclues pour absence de données de rechute (n=10), non identification des répondeurs parmis les rechutes (n=6), absence de précision sur le traitement lors du suivi (n=1).

L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique Q. C'est une méta-analyse par comparaison directe avec un modèle à effets aléatoire.

Les auteurs estiment, la différence de risque de réchute-récidive (à partir de l'aire sous courbe RCO et le nombre de sujets à traiter pour observer un effet bénéfique (NNT).

<u>Résultats</u>
Les méta-analyses abordent les questions suivantes :
- La fréquence de la récidive chez les répondeurs à une TCC ?
- L'efficacité (rechute-récidive) après la phase aigue de traitement par TCC *versus* un autre traitement ?
- Cette efficacité après un traitement de maintien par TCC *versus* l'absence de contrôle actif de l'évolution des patients?
  Cette efficaccité après un traitement de maintien par TCC *versus* un contrôle actif de l'évolution des patients ?

A l'arrêt du traitement à la fin de la phase aigue
- après une TCC à la phase aigue, en moyenne 39 % des répondeurs à la TCC ont une rechute (29 % à 1 an de suivi et 54 % à 2 ans de suivi).
- La rechute après TCC n'est pas différente de celle après d'autres psychothérapies (tableau 40)
- mais elle est signifcativement moins importante que celle après traitement médicamenteux (tableau 40)

Tableau 40. Rechute - récidive chez des répondeurs à une phase aiguë de traitement par Thérapie Cognitivo-comportementale *versus* autre traitement, d'après Vittengl *et al.*, 2007 (127)

Arrêt TCC ***versus* arrêt pharmacothérapie**	7 études ; 335 sujets Rechute - récidive à 52 -104 semaines après arrêt traitement Un patient sous TCC a 61 % de chance d'avoir une meilleure évolution (pas de rechute ni de récidive). Dans le groupeTCC la probabilité d'avoir une réchute ou une récidive est réduite de 22 % NNT pour la TCC=4,6 La récidive sous TCC est de 39 % *versus* 61 % sous pharmacothérapie, lors d'un suivi moyen de 68 semaines
Arrêt TCC+ pharmacothérapie ***versus* arrêt pharmacothérapie**	6 études ; 285 sujets Rechute – récidive à 52 -104 semaines après arrêt traitement Dans le groupe TCC la probabilité d'avoir une réchute ou une récidive est réduite de 23 % NNT pour la TCC=4,4
Arrêt TCC ***Versus* arrêt TCC + pharmacothérapie**	3 études ; 136 sujets Rechute - récidive à 52 -104 semaines après arrêt traitement Sous TCC la probabilité d'avoir une rechute ou une récidive est réduite de 3 % Cette réduction de risque n'est pas significative (33 % avec TCC et 39 % avec TCC+pharmacothérapie) sur une période de 61 semaines NNT pour la TCC= 34,3
Arrêt TCC ***Versus* arrêt autre psychotéhrapie**	4 études ; 194 sujets Rechute - récidive à 52 -104 semaines après arrêt traitement Il n'y a aucune différence de risque NNT pour la TCC= non estimé

TCC : Thérapie Cognitivo-comportementale ; NNT : nombre de sujets à traiter pour prévenir une rechute-récidive

A l'arrêt d'un traitement de maitien par TCC

- continuer la TCC *versus* l'absence de contrôle actif de l'évolution des patients, réduit la rechute-récidive de 21 % et 29 % respectivement entre 35 et 52 semaines après l'arrêt de la TCC et entre 69 et 512 semaines après l'arrêt du traitement (tableau 41)
- Continuer la TCC *versus* un controle actif de l'évolution des patients, la TCC est également plus efficace avec une réduction de la réchute-récidive de 12 % et 14 % respectivement entre 20 et 52 semaines après l'arrêt du traitement et entre 10 et 255 semaiens après l'arrêt du traitement (tableau 42)

Tableau 41. Rechute-Récidive après un traitement de maintien par une Thérapie Cognitivo-comportementale initiée en phase aiguë de traitement *versus* un contrôle non actif* à la phase de maintien de traitement d'après Vittengl *et al.,* 2007 (127)

TCC menée à terme ***Versus* control non actifs***	4 études ; 234 sujets Rechute-récidive à 35 -52 semianes après arrêt du traitement Sous TCC d'avoir une meilleure évolution (pas de rechute ni de récidive) est de 61 % Sous TCC la probabilité d'avoir une réchute ou une récidive est réduite de 21 %. NNT pour la TCC= 4,7 39 % ont une récidive sous TCC *versus* 61 % sous pharmacothérapie, lors d'un suivi moyen de 68 semaines
TCC poursuivie en traitement de maintien ***Versus* controles non actifs***	5 études ; 232 sujets Rechute –récidive à 69 -52 semaines après arrêt du traitement Sous TCC la probabilité d'avoir une réchute ou une récidive est réduite de 29 %. NNT pour la TCC= 3,5

*Controles non actifs : TCC : Thérapie Cognitivo-comportementale ;
NNT : nombre de sujets à traiter pour prévenir une rechute-récidive

Tableau 42. Rechute-Récidive après un traitement de maintien par une Thérapie Cognitivo-comportementale initiée en phase aiguë de traitement *versus* à des controles actifs* d'après Vittengl *et al.,* 2007 (127)

TCC menée à terme ***Versus* controles actifs***	5 études ; 359 sujets Rechute-récidive à 20-52 semaines après arrêt du traitement Dans le groupe TCC la probabilité d'avoir une réchute ou une récidive est réduite de 12 %. NNT pour la TCC=8,5
TCC interrompue ***Versus* controles actifs***	8 études ; 626 sujets Rechute-récidive à 10-255 semaines après arrêt du traitement Dasn le groupe TCC la probabilité d'avoir une rechute ou une récidive est réduite de 14 %. NNT pour la TCC =7,8

*Controles actifs : TCC : Thérapie Cognitivo-comportementale ;
NNT : nombre de sujets à traietr pour prévenir une rechute-récidive

Conclusion : Cette méta-analyse montre que pour réduire la réchute ou la récidive d'une dépression caractérisée, la thérapie cognitivo-comportementale est statistiquement plus efficace comparée ou à une absence de traitement en phase aiguë de traitement de la dépression. Cependant le taux élevé de réchute-récidive chez les répondeurs à une TCC arrêtée à la fin de la phase de traitement aigu et la réduction du risque de récidivie en cas de TCC administrée également en phase de maintien de traitement, est en faveur de la poursuite de la TCC chez les sujets répondeurs à une TCC en phase de traitement aigu.

Conclusion

Conclusion sur la thérapie cognitivo-comportementale d'après les recommandations

La Thérapie cognitivo-comportementale est recommandée en première ligne de traitement d'un épisode dépressif caractérisé (4, 112, 118)

La thérapie cognitivo-comportementale est recommandée à la phase de traitement aigu (niveau de preuve 1) et à la phase de traitement de maintien qu'elle soit administrée ou non à la phase de traitement aigu (11, 112).

Comparaison avec autres psychothérapies
Les preuves sont insuffisantes pour recommander préférentiellement une thérapie cognitivo comportementale par rapport à une autre psychothérapie pour l'épisode dépréssif caractérisé. (5)

Individuelle ou en groupe
La thérapie cognitivo-comportementale peut etre individuelle ou en groupe, selon la préférence du patient (7, 118)

La thérapie cognitivo-comportementale peut etre une option d'un traitement psychologique de faible intensité : une auto-aide individuelle guidée et basée sur les principes de la thérapie cognitivo comportementale ; une thérapie cognitivo comportementale informatisée ; un programme structuré d'activité physique en groupe (2)

La thérapie cognitivo comportementale de groupe est à envisager pour les patients avec un seuil persistant de symptomes dépressifs ou une dépression légère à modérée qui refusent une intervention psychosociale de faible intensité (4)

La thérapie cognitivo-comportementale de groupe doit, pour tous les patients qui ont un seuil persistant de symptomes dépressifs ou une dépression légère à modérée : etre basée sur un modèle structuré tel que « l'adaptation à la dépression » ; etre administrée par deux praticiens formés et compétents (4).

Durée

Les programmes individuels guidés d'auto-aide basés sur les principes de la thérapie cognitivo-comportementale doivent consistr en jusqu'à 6 à 8 sessions (face à face ou par téléphone) qui se déroulent normalement sur 9 à 12 semaines, incluant le suivi (2).

La durée de thérapie cognitivo-comportementale individuelle doit typiquement être comprise entre 16 à 20 sessions (7) sur une période de 3 à 4 mois (2)

- Deux sessions par semaine pour les 2 à 3 premières semaines de traitement pour les patients qui ont une dépression modérée à sévère
- Les sessions de suivi typiquement consistent en 3 à 4 sessions sur les 3 à 6 mois suivants pour tous les patients qui ont une dépression (2)

La thérapie cognitivo comportementale de groupe doit consister en 10 à 12 réunions de 8 à 10 participants ; se dérouler normalement sur une période de 12 à 16 semaines, incluant le suivi. (2)

La thérapie cognitivo-comportementale doit être administrée sur une période plus longue (c'est-à-dire ≥ 16 semaines) lorsque la dépression est sévère (recommandations de grade A, niveau de preuve 1+) (11).

Lors de la détermination de la fréquence des séances de psychothérapie, plusieurs facteurs doivent etre considérés : buts de la psychothérapie, sévérité des symptômes, comorbidités, disponibilité des soutiens sociaux, fréquence des visites nécessaire pour créer et maintenir une relation thérapeutique, assurer l'adhésion au traitement, surveiller les symptômes dépressifs et le risque de suicide (recommandation de catégorie II) (4).

Monothérapie par TCC

La thérapie cognitivo-comportementale est efficace, utilisée comme seul traitement, pour réduire les symptomes des dépressions légères à modérées (niveau de preuve : essais contrôlés randomisés) (56).
Il est recommandé de proposer comme traitement de première ligne pour les épisodes dépressifs caractérisés legers à modérés non compliqués une psychothérapie basée sur des preuves (recommandation forte) : thérapie cognitivo-comportementale ; thérapie d'acceptation et d'engagement ; thérapie interpersonelle ; thérapie de pleine conscience (118)

Association avec un traitement médicamenteux

Il est recommandé d'associer la psychothérapie à un traitement pharmacologique en cas de dépression sévère (56)

L'association psychothérapie et antidépresseur peut être utilisée comme traitement initial des dépressions modérées à sévères (recommandation de catégorie I) (4)

Cette association peut être un traitement initial chez les patients ayant une dépression plus légère avec des problèmes psychosociaux ou interpersonnels ou des conflits psychiques (recommandation de catégorie II). (4)

Une association est recommandée dans d'autres cas (56)

- antécédent de réponse partielle sous antidépresseur ou sous psychothérapie ;
- antécédent de 2 épisodes dépressifs caractérisés à faible intervalle ;
- épisode dépressif de 2 ans ou plus ;
- difficultés psychosociales qui interfèrent avec l'adhésion au traitement.

Un traitement antidépresseur doit être envisagé chez les patients qui ont une réponse insuffisante à une psychothérapie après 12 à 16 semaines (56)

La thérapie cognitivo-comportementale peut être associée à une pharmacothérapie chez les patients qui ne répondent pas à une monothérapie (7).

Conclusion sur la thérapie cognitivo-comportementale d'après les méta-analyses

Une méta-analyse de Guidi *et al.* de 2016 (119) incluant 13 essais contrôlés randomisés, évalue une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) lors du traitement d'une dépression caractérisée de l'adulte dans trois situations :

- TCC associée ou non à un médicament antidépresseur ;
- TCC durant le traitement pharmacologique antidépresseur de maintien ;
- TCC après arrêt du traitement pharmacologique antidépresseur.

Cette méta-analyse montre que l'intégration séquentielle de la TCC et du traitement pharmacologique antidépresseur est une stratégie viable pour la prévention de la rechute d'une dépression caractérisée ; le NNT varie de 5 à 10 selon le stade d'introduction de la TCC. Cependant la variabilité de la définition du groupe contrôle, de l'échantillon de ces différentes méta-analyse (259 ou 1410 sujets) sont une limite à l'interprétation de la comparaison de ces différentes stratégies d'usage de la TCC.

Une méta-analyse de Amick *et al.* de 2015 (120) incluant 11 essais randomisés compare les bénéfices et les effets délétères des thérapies cognitivo-comportementales et des antidépresseurs de seconde génération pour le traitement à la phase aigue d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte. Cette méta-analyse (n variant de 432 à 660 sujets) ne montre pas de différence d'efficacité (réponse, rémission) en comparant d'une part antidépresseurs *versus* TCC et d'autre part antidéprésseur *versus* antidépreseur + TCC. Cependant l'arrêt de traitement pour effets indésirables est moins fréquent sous TCC.

Une méta-analyse de Linde *et al.* de 2015 (121) incluant 30 essais randomisés compare l'efficacité de la psychothérapie *versus* une prise en charge usuelle ou un placebo, lors du traitement d'une dépression en soins primaires.

Cette méta-analyse (n variant de 518 à 791) suggère que la thérapie cognitivo-comportementale réalisée en « face à face » est efficace NNT = 10 (IC 95 %=5 - 47) pour le traitement d'une dépression caractérisée. Les résultats concernant la TCC auto guidée et la TCC avec un contact minimal voir absent avec le thérapeute ne peuvent pas etre considérés comme valides pour une dépression caractérisée.

Une méta-analyse de Cuijpers *et al.* en 2014 (122) incluant 5 essais randomisés (450 sujets) a pour objectif de comparer un traitement antidépresseur *versus* une TCC ou *versus* un placebo per os. Cette méta-analyse montre que une psychothérapie *versus* placebo en comprimé (10 essais 1240 sujets) a une meilleure efficacité avec un NNT pour la psychothérapie de 7,14 (IC95 %=5,00-12,82). L'analyse en sous groupe, montre que la TCC *versus* un placebo per os a également une meilleure efficacité (5 essais 450 sujets, avec un NNT de 5,43 (IC95 %= 3,62-11,11) pour la TCC.

Une méta-analyse de Cuijpers *et al.* de 2013 (123) incluant 115 essais randomisés, a pour objectif de comparer l'effet la TCC *versus* un groupe contrôle ou *versus* une psychothérapie ou *versus* un traitement médicamenteux

Cette méta-analyse, montre en se basant sur une différence standardisée du score d'une échelle de cotation de la symptomatolgie dépressive et du NNT, que la TCC est un traitement efficace pour la dépresion de l'adulte. Le NNT est de 2,60 pour la TCC lorsqu'elle est comparée à un groupe contrôle ne comportant ni psychothérapie ni pharmacothérapie. Cependant ce NNT est possiblement surestimé du fait d'un biais de publication et de la qualité des études incluses.

La TCC n'est pas significativement plus ou moins efficace qu'une autre psychothérapie (comparaison en face à face avec thérapie de soutien ; activation comportementale ; psychothérapie psychodynamique ; thérapie interpersonelle ; thérapie de résolution de problèmes ; autre psychothérapie)

La TCC n'est pas significativement plus ou moins efficace que la pharmacothérapie.

L'association TCC + pharmacothérapie est plus efficace qu'une pharmacothérapie avec un NNT de 3,68.

Une méta-analyse de Huntley *et al.* de 2012 (124) incluant 23 essais randomisés (14 concernant la TCC) compare une thérapie cognitive en groupe *versus* une prise en charge usuelle ou *versus* une thérapie cognitive comportementale individuelle.

Cette méta-analyse montre que l'association d'une TCC à une prise en charge usuelle est plus bénéfique à court et moyen terme que la prise en charge usuelle appliquée seule ; que immédiatement après l'arrêt du traitement une TCC individuelle est plus efficace qu'une TCC de groupe. Cependant à court et moyen termes (à 3 mois), il n'y a pas de différence d'efficacité entre TCC individuelle et TCC de groupe. Les auteurs indiquent que le niveau de preuve de ces résultats ets faible.

Une méta-analyse de Jakobsen *et al.* de 2012 (125) incluant 7 essais randomisés compare les bénéfices et effets délétères de la thérapie cognitivo-comportementale *versus* psychothérapie interpersonnelle.

Les critères suivants sont nécessaires pour que l'intervention soit qualifiée de thérapie cognitive : a) Chercher à lier des pensées, et comportements et à les associer à des symptomes dépressifs ; b) Chercher à enregistrer et à corriger des pensées ou des comportements irrationels, et les associent à des symptomes dépressifs; c) Chercher à enseigner au patient des méthodes alternatives de penser ou de comportement et les associent à des symptomes dépressifs ; d) etre réalisée en face à face soit en groupe soit de façon individuellle.

Cette méta-analyse ne montre pas de différence de la TCC *versus* thérapie interpersonelle pour réduire le score d'un outil d'aide au diagnostic de la dépression (4 essais 425 sujets pour HDRS ; 5 essais 5639 sujets pour BDI).

Une méta-analyse de Jakobsen *et al.* de 2011 (126) incluant 12 essais randomisés compare une thérapie cognitive *versus* l'absence d'intervention lors d'une dépression caractérisée. Cette méta-analyse montre, à la fin du traitement, une efficacité significative de la TCC pour réduire la symptomatologie dépressive quantifiée avec un outil d'aide au diagnostic (4 essais ; 207 sujets pour le HDRS -3,05 (IC95 %= -5,23 à -0,87) ; et 8 essais 470 sujets -4,86 (IC95 %= -6,44 à -3,28) pour le BDI). Cette efficacité est aussi suggérée à dsitance de l'arrêt du traitement mais avec des échantillons très faibles (2 essais ; 80 sujets).

Une méta-analyse de Vittengl *et al.* de 2007 (127) incluant 28 études (1 880 sujets) aborde la question de la récidive-rechute chez des patients répondeurs à une TCC en phase aigue de traitement après arrêt ou poursuite de la TCC *versus* l'arrêt d'autres traitements ou *versus* la présence ou non d'un contrôle actif de l'évoultion à la phase de maintien de traitement.

Cette méta-analyse montre

- A l'arrêt du traitement de la phase aigue, en moyenne 39 % des répondeurs à une TCC initiée à la phase aigue de traitement ont une rechute lorsque la TCC est arrêtée (29 % à 1 an de suivi et 54 % à 2 ans de suivi). Le risque de rechute après arrêt d'une TCC n'est pas différent de celui après arrêt d'autres psychothérapies (4 essais 194 sujets, 0 % de réduction de risque). Mais ce risque est signifcativement moins important d'une part, que celui après arrêt du traitement médicamenteux (réduction de 22 % du risque avec 39 % vs 61 %, 7 études 335 sujets NNT de 4,6 pour la TCC) et d'autre part, que celui après arrêt TCC+ pharmacothérapie *versus* arrêt pharmacothérapie (réduction de 23 % du risque, 6 essais 285 sujets NNT de 4,4 pour la TCC).

- En phase de traitement de maintien, continuer la TCC *versus* l'absence de contrôle actif de l'évolution des patients, réduit le risque de rechute-récidive de 21 % entre 35 et 52 semaines d'arrêt de traitement (4 études, 234 sujets NNT de 4,7) et de 29 % entre 69 et 512 semaines après l'arrêt du traitement (55 études, 232 sujets, NNT de 3,5). Continuer la TCC *versus* un controle actif de l'évolution des patients, la TCC réduction de la ré-chute-récidive dans le groupe TCC est de 12 % entre 20 et 52 semaines après l'arrêt du traitement (5 études 359 sujets, NNT de 8,5 pour la TCC) et 14 % entre 10 et 255 semaines après l'arrêt du traitement (8 études 626 sujets, NNT de 7,8 pour la TCC).

► Thérapie de résolution de problèmes

Les recommandations

Les recommandations ci-dessous ont été sélectionnées pour répondre à la question :

- les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) de 2012 (115) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) de 2010 (116) ;
- les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 (7) ;
- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2011 (62) ;
- les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) *Choices* de 2014 (114, 128, 129).

Les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) (115).

Ces recommandations de 2012 indiquent :

Pour les personnes ayant une dépression caractérisée légère à modérée : une psychothérapie (thérapie de résolution de problèmes incluse) ou un antidépresseur sont recommandés en première ligne de traitement.
Pour les personnes ayant une dépression sévère ou chronique : un antidépresseur combiné à une psychothérapie (thérapie de résolution de problèmes incluse) est recommandé en première ligne de traitement.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11).

Ces recommandations de 2012 indiquent que la thérapie de résolution de problèmes est recommandée en soin primaire pour les patients ayant une dépression légère (recommandation de grade A, niveau de preuve 1++).

Les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (116).

Ces recommandations de 2010 indiquent que la thérapie de résolution de problèmes est une option de traitement envisageable pour les personnes ayant une dépression (recommandation de grade B).

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14). Ces recommandations de 2007 indiquent d'envisager une thérapie de résolution de problèmes en cas de dépression légère (recommandation de grade A).

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4). Ces recommandations de 2010 indiquent que la thérapie de résolution de problèmes dans son format individuel fait partie des choix de thérapies recommandées comme traitement initial des patients atteint de dépression légère à modérée (recommandation de catégorie I).

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8).

Ces recommandations indiquent en 2008 que 6 à 8 séances de thérapie de résolution de problèmes font partie des traitements de première intention des dépressions de sévérité modérée (recommandation de grade B).

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7).

Ces recommandations de 2009, actualisées en 2016 (118), indiquent que :

La thérapie de résolution de problèmes fait partie des psychothérapies de première intention recommandées dans le traitement des dépressions caractérisées non compliquées de sévérité légère à modérée, y compris pour les sujets âgés (recommandation de grade A) (7, 118) ;
6 séances sur 3 mois sont recommandées (recommandation de grade A) (7).

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15).

Ces recommandations de 2012 indiquent que la thérapie de résolution de problèmes est une intervention psychologique structurée, de faible intensité et limitée dans le temps, qui permet d'apprendre à faire face à des problèmes spécifiques, et où le thérapeute et le patient travaillent de concert afin de déterminer les principaux problèmes et d'établir les priorités; de scinder les problèmes en tâches précises pouvant être facilement gérées; de résoudre les problèmes; et de développer des comportements d'adaptation appropriés. Elle peut être envisagée lorsque la personne vit des difficultés personnelles qui peuvent contribuer à la symptomatologie dépressive, telles que des problèmes familiaux, ou des difficultés financières ou professionnelles

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (62)

Ces recommandations de 2011 indiquent : pour les patients ayant une dépression modérée à sévère si ces options sont disponibles, envisager les traitements d'appoint suivants : programme d'activité physique structuré, apprentissage de la relaxation, ou thérapie par résolution de problèmes.

Envisager une thérapie par résolution de problème pour traiter les sujets qui ont eu des gestes auto-agressifs au cours de l'année écoulée, si l'on dispose de suffisamment de ressources humaines.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (128). Ces recommandations de 2014 dans la section traitant de l'épisode dépressif caractérisé léger à modéré indiquent pour les autres interventions psychosociales à envisager entre autres : la thérapie de résolution des problèmes. Envisager pour tous les patients ayant une dépression de sévérité modérée 6 à 8 séances de thérapie de résolution.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (114). Ces recommandations de 2014 dans la section traitant de l'épisode dépressif caractérisé modéré à sévère indiquent pour les personnes qui présentent une dépression modérée à sévère: procurer une intervention de haute intensité telle que la thérapie de résolution des problèmes lorsque des facteurs de stress psychosociaux significatifs sont présents.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (129). Ces recommandations de 2014 dans la section traitant de l'épisode dépressif caractérisé sévère et

complexe cite la thérapie de résolution des problèmes dans les interventions psychologiques à envisager.

Conclusion d'après les recommandations

Pour les personnes ayant une dépression caractérisée légère à modérée non compliquée une psychothérapie (dont la thérapie de résolution de problèmes incluse) est recommandée en premier lieu (4, 7, 8, 115, 116, 128).

La thérapie de résolution de problèmes est recommandée :

- pour les patients ayant une dépression légère (11, 14) ;
- pour traiter les sujets qui ont eu des gestes auto-agressifs au cours de l'année écoulée (62) ;
- lorsque la personne vit des difficultés personnelles qui peuvent contribuer à la symptomatologie dépressive, tels que des problèmes familiaux, ou des difficultés financières ou professionnelles (15, 114) ;
- pour les patients âgés quand la dépression est associée à une dysfonction majeure des fonctions exécutives (6) ;
- pour les personnes ayant une dépression sévère ou chronique un antidépresseur combiné à une psychothérapie (thérapie de résolution de problèmes incluse) est recommandé (115) (62) ;
- envisager pour tous les patients ayant une dépression de sévérité modérée 6 à 8 séances de thérapie de résolution (128).

► L'activation comportementale

Introduction

Ont été sélectionnées pour répondre à la question posée les seules recommandations qui traitaient de l'activation comportementale :

- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2016 (112) ;
- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 et 2012 (5, 130) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) *Choices* de 2014 (114, 128, 129) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Care Excellence* de 2013 (131) ;
- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) de 2010 (116) ;
- les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2011 (62) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* de 2009 (NICE) (2) ;
- les recommandations de Malhi *et al.* de 2009 (12) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 et 2016 (7, 118) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8).

L'activation comportementale qui est une composante de la thérapie cognitivo-comportementale en cas de dépression est un traitement psychologique axé sur un calendrier d'activités visant à encourager la personne à ne plus éviter des activités gratifiantes (62).

L'activation comportementale découle du principe selon lequel l'évitement renforcé négativement est le mécanisme clé qui maintient la dépression, mais l'évitement réduit également le nombre d'occasions, pour les gens, de faire l'expérience du renforcement positif.

L'activation comportementale se concentre sur la diminution de l'évitement renforcé négativement, plutôt que de proposer uniquement des occasions d'activités positives. (15).

Les recommandations

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (112).

Ces recommandations de 2016 indiquent que le traitement de psychothérapie de première intention pour le traitement de la phase aigue de l'EDC comprend :

- la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ;
- la psychothérapie interpersonnelle (PIT) ;
- l'activation comportementale.

Les traitements de deuxième intention incluent la thérapie cognitivo-comportementale assistée par ordinateur.

Lorsque qu'il est possible de le faire, il est recommandé de combiner un traitement de psychothérapie (TCC ou PIT) à un traitement par antidépresseur car le traitement combiné est supérieur au traitement isolé.

Le traitement de psychothérapie de première intention inclue pour le traitement de maintien de l'épisode dépressif caractérisé la thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience.

Les recommandations du CANMAT proposent les niveaux de preuve pour chaque type de psychothérapie (112).

Psychothérapie	Traitement pour la phase aigue	Traitement de maintien
Thérapie cognitivo-comportementale	Première intention (niveau de preuve 1)	Première intention (niveau de preuve 1)
Psychothérapie interperson-nelle	Première intention (niveau de preuve 1)	Deuxième intention (niveau de preuve 2)
Activation comportementale	Première intention (niveau de preuve 1)	Deuxième intention (niveau de preuve 2)

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5, 130)

Ces recommandations de 2016 et 2012 indiquent que l'efficacité de l'activation comportementale est assez évidente comparée à la psychothérapie traditionnelle. Elle peut même avoir une efficacité comparable aux antidépresseurs.

Etant donné le problème des effets secondaires liés aux antidépresseurs l'activation comportementale peut être considérée comme une intervention intéressante dans le traitement de la dépression. Elle est également relativement facile à administrer ce qui constitue un attrait supplémentaire.

Étant donné les bénéfices liés à cette procédure, les faibles risques et la relative facilitée à l'associer au décours d'une prise en charge, qu'elle soit réalisée par une psychothérapie traditionnelle ou par un antidépresseur ou par une association des deux, il semble qu'il puisse être raisonnable de l'ajouter systématiquement.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations de 2015 indiquent pour la thérapie cognitivo-comportementale (A) la psychothérapie interpersonnelle (A), l'activation comportementale (A) sont des alternatives par rapport aux antidépresseurs dans le traitement aigu de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité légère à modérée (A).

Pour l'épisode dépressif sévère les traitements psychologiques et la thérapie comportementale ne sont pas recommandés en tant que traitement isolé. Envisager toujours d'ajouter la thérapie cognitivo-comportementale(A), ou l'activation comportementale(A) à un antidépresseur.

Les thérapeutes utilisant les techniques psychologiques dont la thérapie comportementale doivent être expérimentés dans le traitement de la dépression (B).

Dans la dépression caractérisée il existe des éléments de preuve qui montrent une efficacité attribuable aux techniques spécifiques de :

- la thérapie cognitivo-comportementale (I),
- l'activation comportementale (I),
- la psychothérapie interpersonnelle (I) ;
- et des exercices supervisés à intensité élevé (I/II).

Les données ont montré que seule la thérapie cognitivo-comportementale pouvait réduire les récidives ultérieures.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (114). Ces recommandations de 2014 dans la section traitant de la dépression modérée à sévère indiquent :

Les autres interventions psychosociales à envisager pour les patients qui n'ont pas pu bénéficier d'un traitement psychosocial de faible intensité ou pour les patients qui ont une dépression sévère à modérée sont :

- la thérapie cognitivo-comportementale ;
- la psychothérapie interpersonnelle ;
- la thérapie de résolution des problèmes ;
- l'activation comportementale.

Pour l'activation comportementale le NHS indique généralement 16 à 20 séances en 3 à 4 mois et d'envisager 3 à 4 séances du suivi.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (128). Ces recommandations de 2014 dans la section traitant de l'épisode dépressif caractérisé léger à modéré citent l'activation comportementale en tant qu'autre psychothérapie à envisager.

Les personnes avec une dépression sont informées qu'elles doivent augmenter leur participation dans des activités agréables et les interactions positives avec leur environnement (128).

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (129). Ces recommandations de 2014 dans la section traitant de la dépression sévère et complexe indiquent :

Pour l'activation comportementale la durée doit être entre 16 et 20 séances sur une période de 3 ou 4 mois. Pour les patients ayant une dépression sévère envisager 2 séances par semaine pour les 2 à 4 premières semaines du traitement.

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (131).

Ces recommandations de 2013 indiquent pour les patients ayant une dépression légère ou modérée qui n'ont pas pu bénéficier d'un traitement de faible intensité le NICE recommande soit un antidépresseur soit l'une des psychothérapies suivantes :

- la thérapie cognitivo-comportementale ;
- la psychothérapie interpersonnelle ;
- l'activation comportementale ;
- la thérapie comportementale de couple.

Pour les patients qui refusent ces options de traitement peuvent être alors envisagées un psychothérapie de soutien ou la psychothérapie psychodynamique brève.

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15).

Ces recommandations de 2012 indiquent si une intervention psychologique de faible intensité n'a pas été bénéfique pour la personne qui présente des symptômes dépressifs persistants sous le seuil clinique ou qui souffre d'une dépression légère à modérée, envisager une intervention psychologique de haute intensité; ou un traitement pharmacologique un antidépresseur (normalement, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Pour la personne qui souffre de dépression modérée ou sévère, il est recommandé d'offrir une combinaison de traitements antidépresseurs et d'intervention psychologique de haute intensité.

Les recommandations de l'INSPQ de indiquent pour les interventions psychologiques de haute intensité : se référer au tableau ci-dessous :

Tableau 45. Interventions psychologiques de haute intensité d'après l'Institut national de santé publique du Québec, 2012 (15)

Type d'interventions	L'intervention devrait
Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)	- habituellement consister en 16 à 20 séances, réparties sur trois ou quatre mois; - être abrégée en cas de rémission; - être prolongée si la personne fait des progrès et qu'elle et son clinicien jugent que des séances supplémentaires seraient bénéfiques
Psychothérapie interpersonnelle (PIT)	
Activation comportementale (données probantes moins solides que dans le cas de la TCC et de la PIT)	

Chez les personnes qui ne répondent pas au traitement pharmacologique ni aux interventions psychologiques, envisager la possibilité de combiner un traitement antidépresseur à une intervention psychologique de haute intensité de type thérapie cognitivo-comportementale ou psychothérapie interpersonnelle.

L'activation comportementale n'est pas retenue, car les données probantes quant à son efficacité ne sont pas suffisantes pour en faire une recommandation clinique lorsqu'elle est utilisée en traitement combiné.

Les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (116). Ces recommandations en 2010 indiquent que la thérapie cognitivo-comportementale, (A) la psychothérapie interpersonnelle (B), l'activation comportementale(A) sont recommandées comme des options de traitement des patients ayant une dépression.

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (62).

L'OMS en 2011 recommande l'activation comportementale comme option thérapeutique en cas de dépression (y compris la dépression bipolaire) et pour d'autres plaintes émotionnelles importantes ou médicalement inexpliquées.

En présence d'une dépression modérée à sévère les recommandations de l'OMS de 2011 indiquent : si ces options de traitement sont disponibles, envisager une thérapie interpersonnelle, une activation comportementale ou une thérapie cognitivo-comportementale.

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2).

Le NICE recommande en 2009 pour les dépressions d'intensité légère à modérée, et qui n'ont pas bénéficié d'une intervention psychosociale de faible intensité de discuter des mérites respectifs des différentes interventions avec le patient et de procurer un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture ou une intervention de psychothérapie de intensité élevée à savoir :

- la thérapie cognitivo-comportementale ;
- la psychothérapie interpersonnelle ;
- l'activation comportementale (il est à noter que le niveau de preuve est moins robuste que pour thérapie cognitivo-comportementale et pour la psychothérapie interpersonnelle).

Pour les patients ayant une dépression qui suivent une psychothérapie par activation comportementale, la durée totale du traitement doit être comprise habituellement entre de 16 à 20 séances dans une période de 3 à 4 mois. Envisager également de procurer 2 séances par semaines les 3 à 4 premières semaines .pour les patients ayant une dépression d'intensité modérée ou sévère.

Des séances de suivi consistent habituellement en 3 à 4 séances sur la période de 3 à 6 mois pour tous les patients ayant une dépression.

Les recommandations de Malhi *et al.* en 2009 (12)

Ces recommandations en 2009 indiquent : pour les options de traitements de psychothérapie envisager les interventions suivantes si elles sont indiquées par les caractéristiques cliniques du patient (par exemple les problèmes psycho-sociaux, perte, problèmes interpersonnelles).

Les psychothérapies ont une efficacité comparable avec les antidépresseurs dans le traitement de la dépression quand les caractéristiques présentées par le patient ne sont pas trop sévères (HAM-D < 25) et pour les patients n'ayant pas de caractéristiques psychotiques.

Il existe des preuves de fond tangibles pour la thérapie cognitivo-comportementale (niveau 1), la psychothérapie interpersonnelle (niveau de preuve 1), l'activation comportementale (niveau de preuve 1).

La stratégie de l'activation comportementale cible les comportements qui maintiennent ou aggravent la dépression en particulier l'inertie, la perte de plaisir. L'activation comportementale comprend la planification d'activités et l'accomplissement progressif de taches (niveau de preuve 1).

L'activation comportementale : est à recommander dans la prise en charge de la dépression aigue (niveau de preuve I). Les stratégies de l'activation comportementale ciblent les comportements qui maintiennent ou aggravent la dépression, notamment sur les comportements d'inertie, de perte de plaisir et de réalisation. L'activation comportementale implique par exemple de planifications d'activités et une méthode progressive d'attribution de tâches à accomplir.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7, 118)

Selon la version actualisée en 2016 (118), l'activation comportementale fait partie des psychothérapies recommandées en première intention pour les personnes ayant une dépression caractérisée légère à modérée non compliquée.

En 2009, ces recommandations indiquaient que, pour la dépression légère à modérée l'activation comportementale est considérée comme une option thérapeutique (A) (7).

Pour la dépression sévère (*Hamilton Depression Rating Scale* ≥ à 20 ou équivalent), l'activation comportementale est considérée en tant que traitement recommandé (B).-

16 à 24 séances d'activation comportementale peuvent être proposées aux patients ayant une dépression sévère en particulier pour les patients qui ne tolèrent pas les médicaments (incluant les femmes enceintes et en post partum, les sujets âgés) (B).

L'activation comportementale individuelle peut être particulièrement utile en raison de la durée brève de son approche et de la relative facilitée pour apprendre à la mettre en œuvre efficacement.

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8). Ces recommandations en 2008 indiquent : actuellement il existe une tendance en faveur de l'utilisation de l'activation comportementale qui fait partie des thérapies cognitivo-comportementales. Cette approche de la thérapie cognitivo-comportementale est prometteuse bien qu'elle n'ait pas montrée de preuve significative dans les soins de premier recours.

Conclusion d'après les recommandations

L'activation comportementale est recommandée en première intention dans le traitement de la phase aigüe de l'épisode dépressif (62, 112, 116).

L'activation comportementale est une alternative par rapport aux antidépresseurs et est recommandée dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité légère à modérée (6, 12, 15, 128, 131).

L'activation comportementale est relativement facile à administrer (5, 130).

Etant donné les bénéfices liés à l'activation comportementale, les faibles risques et la relative facilitée à l'associer au décours d'une prise en charge d'un patient, qu'elle soit réalisée par psychothérapie traditionnelle, par antidépresseur, ou par association des deux, il peut être raisonnable de l'ajouter systématiquement (5, 130).

L'activation comportementale est à envisager pour les patients qui ont une dépression modérée à sévère (62, 114).

L'activation comportementale est recommandée en association à un antidépresseur chez les patients ayant une dépression modérée à sévère (6, 15).

L'activation comportementale n'est pas conseillée en association à un antidépresseur chez les personnes qui ne répondent ni au traitement pharmacologique ni aux interventions psychologiques (15).

L'activation comportementale est un traitement de deuxième intention dans le traitement de maintien de l'EDC (15).

La durée totale du traitement par l'activation comportementale varie entre 16 et 20 séances réparties sur une période de 3 ou 4 mois (2, 128).

Envisager pour tous les patients ayant une dépression des séances de suivi qui consistent en 3 à 4 séances réparties sur une période de 3 à 6 mois (2, 128).

Pour les patients ayant une dépression sévère envisager 2 séances par semaine pour les 2 à 4 premières semaines du traitement (2, 128).

► La thérapie de pleine conscience

Pour répondre à cette question ont été sélectionnées :

- 10 recommandations :
  - du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) en 2016 (112) ;
  - de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2016 (5) ;
  - du *Department of Veterans Affairs* (DVA) en 2016 (118) ;
  - de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2013 (55) ;

- de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
- du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) en 2010 (116) ;
- du *Department of Veterans Affairs* (DVA) en 2009 (7).

- 3 méta-analyses
  - de Kuyken *et al.* de 2016 (132) ;
  - de Clarke *et al.* de 2015 (133) ;
  - de Strauss *et al.* de 2014 (134) ;
- 1 étude
  - de Kuyken *et al.* en 2015 (135).

Recommandations

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (112) indiquent en 2016 que la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (*mindfulness-based cognitive therapy*) a été dévelopée formellement comme un traitement de groupe de 8 semaines conçu pour enseigner aux patients comment se désengager de processus cognitifs inadaptés à travers l'intégration d'une formation à la méditation de pleine conscience et de techniques cognitivo-comportementales.

- La thérapie cognitive de pleine conscience est recommandée comme un traitement additif de 2ème ligne pour la dépression aiguë (niveau de preuve 2) ;
- La thérapie cognitive de pleine conscience est recommandée comme un traitement de 1ère ligne pour le traitement de maintien (niveau de preuve 1).

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5) indiquent en 2016 :

Plusieurs essais contrôlés randomisés et méta-analyses montrent que diverses psychothérapies – la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, interpersonnelle, psychodynamique, cogntivo-comportementale, activation comportementale, résolution de problèmes - sont efficaces pour réduire les symptômes dépressifs. Plusieurs de ces études relèvent que ces résultats sont surestimés en raison de biais de sélection et d'erreurs aléatoires.

Il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander spécifiquement une de ces psychothérapies par rapport à une autre.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (118) indiquent en 2016 :

La thérapie de pleine conscience est recommandée en 1ère ligne de traitement pour les depressions caractérisées légère à modérée (forte recommendation).

Les autres psychothérapies recommandées en 1ère ligne de traitement pour les dépressions légères à modérées sont la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT : *acceptance and commitment therapy*), la thérapie comportementale, l'activation comportementale, la thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie interpersonelle, la thérapie de résolution de problèmes (forte recommandation).

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (55) indiquent en 2013 : la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience a montré une efficacité pour réduire les symptômes d'anxiété ou de dépression et pour réduire l'incidence de la rechute de la dépression (faible niveau de preuve)

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15) présentent en 2012 les interventions psychosociales et psychologiques en trois groupes :

- les interventions de faible intensité qui incluent :

- bibliothérapie ;
- autogestion des soins ;
- thérapie cognitivo-comportementale assistée par ordinateur ;
- programmes structurés d'activité physique ;
- thérapie de résolution de problèmes.

- les interventions de haute intensité qui incluent :
  - thérapie cognitivo-comportementale ;
  - psychothérapie interpersonelle ;
  - activation comportementale.
- les autres interventions qui incluent :
  - la thérapie cognitive basée sur la conscience qui vise à permettre aux personnes à devenir davantage conscients de leurs sensations corporelles, de leurs pensées, et de leurs émotions associées à la rechute de la dépression, et à tirer des conclusions constructives de ces expériences. Cette thérapie repose sur un travail à la fois théorique et empirique montrant que la rechute de la dépression est associée à la réactivation de modes de pensée, d'émotions et de comportements automatiques qui sont contre-productifs, car ils contribuent à la rechute et à la réccurence
  - le système d'analyse cognitivo-comportementale de la psychothérapie qui a été développée spécifiquement pour la dépression chronique.

Les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (116) indiquent en 2010 que la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience en groupe peut être envisagée comme une option de traitement pour réduire la rechute des patients avec une dépression qui ont eu au moins 3 épisodes (recommandation de grade B).

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7) indiquent en 2009:

Les thérapies basées sur la pleine conscience pour la dépression caractérisée sont des traitements qui mettent l'accent sur les connaissances à la fois d'expériences et de facteurs externes, en plus d'interventions comportementales et cognitives pour réduire la souffrance.

Les versions spécifiques des thérapies basées sur la pleine conscience incluent la thérapie comportementale dialectique, la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience pour la prévention de la rechute et la thérapie d'acceptation et d'engagement. Alors que ces modèles intègrent des techniques qui dérivent de pratiques spirituelles, ces modèles en eux-mêmes sont issus de théories comportementales ou psychopathologiques, et ne sont pas inhérents à des pratiques spirituelles.

Un point clef de ces interventions est l'acceptation plutôt que l'évitement. En ce qui concerne la cognition, contrairement à la thérapie cognitive, la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience pour la prévention de la rechute, ne cherche pas tant à modifier ou à éliminer les pensées dysfonctionelles qu'à devenir plus détaché ou moins accaparé par ses pensées.

Pour faciliter une modification effective des comportements, la thérapie de pleine conscience met l'accent sur l'identification de valeurs personnelles et l'apprentissage de l'action en fonction de ces valeurs malgré une détresse inévitable plutôt que d'avoir des comportements focalisés sur l'évitement de la douleur et de l'adversité.

Les recommandations sont :

- La thérapie de modification comportementale dialectique est une option pour un traitement adjuvant à une pharmacotherapie pour la dépression caractérisée du sujet âgé (recommandation de grade C).
- Une formation de 28 séances à la thérapie comportementale dialectique complétées par un coaching téléphonique hebdomadaire, peut être proposée comme une stratégie

d'augmentation à une pharmacothérapie chez un sujet âgé avec une dépression caractérisée (recommandation de grade C)

Méta-analyses

Une méta-analyse de Kuyken *et al.* de 2016 (132) incluant 9 essais randomisés, a pour objectif de comparer l'effet de la thérapie basée sur la pleine conscience *versus* une prise en charge habituelle et d'autres traitements actifs incluant les antidédépresseurs, chez des patients ayant une dépresion récurrente.

Méthodes de la méta-analyse
La stratégie de recherche documentaire est faite, de Novembre 2010 à novembre 2014, à partir de PubMed, Embase, Psychinfo, Web and science, Scopus et du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Les critères d'inclusion sont :

- Essai contrôlé randomisé pour la prévention de rechute chez des patients ayant une dépression caractérisée recurente et en remission au moment de l'essai,
- Essai publié ou acceptation de publication en langue anglaise
- Patient d'âge ≥ 18 ans ;
- Diagnostic de dépression caractérisée récurrente selon des critères consensuels (DSM-III ; III-R ; IV ou IV-TR ou CIM 10) ;
- Thérapie basée sur la pleine conscience administrée selon le manuel ;
- Au minimum un groupe contrôle sans thérapie basée sur la pleine conscience et incluant une prise en charge habituelle ;
- Un diagnostic de rechute de dépression caractérisée établi selon des critères tels que le DSM-IV TR ou la CIM10 ;

Les critères d'exclusion sont : patients hospitalisés ou d'âge < 18 ans.

La qualité des études est évaluée à l'aide d'un outil dévelopé par la *Cochrane Collaboration*.

La sélection des essais et l'extraction des données sont faites par deux auteurs.

À partir de 2 555 références, 1 789 sont exclues (revue de littérature, étude qualitative, protocoles, résumé, article non publié en anglais). Parmi les 766 références, 758 ne remplissent pas les critères d'inclusion, 8 articles complets sont éligibles, 4 sont retenus et 6 autres articles sont identifiés à partir d'une méta-analyse.

L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2% (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée). C'est une méta-analyse par comparaison directe avec un modèle à effets aléatoire ou à effets mixtes en utilisant les données individuelles des patients.

Les auteurs estiment :

- la rechute de la dépression lors d'un suivi de 60 semaines d'un score de cotation ;
- l'influence de facteurs sur l'effet de la thérapie basée sur la pleine conscience.

Résultats

Les 9 essais retenus incluent 1 329 patients avec des données de rechute ou non à la fin du suivi diponibles pour 1 258 (94,7%). L'âge moyen est de 47,1±11,9 ans, l'âge de survenue de l'épisode dépressif initial (n=1 234 patients) est de 26±12,2 ans et parmi 1 200 patients, 57,8 % ont eu au moins 5 épisodes dépressifs caractérisés.

Les groupes comparés sont thérapie de pleine conscience *versus* prise en charge habituelle (n=4), thérapie de pleine conscience après arrêt d'un traitement antidépresseur *versus* maintien d'un traitement antidépresseur (n=2), thérapie de pleine conscience *versus* antidépresseur (n=1),

thérapie de pleine conscience *versus* prise en charge habituelle et *versus* éducation psychologique cognitive (n=1) ; thérapie de pleine conscience + antidépresseur *versus* antidépresseur (n=1).

- La thérapie de pleine conscience réduit significativement le risque de rechute, quel que soit le groupe contrôle (tableau 47, modèle 1).
- Le bénéfice de la thérapie de pleine conscience est plus important chez les patients qui ont des symptomes dépressifs plus importants à l'inclusion (tableau 47, modèle 2).

Tableau 47. Résultats de la méta-analyse évaluant l'efficacité d'une thérapie de pleine conscience, d'après Kuyken *et al.*, 2016 (132)

Comparaisons	Résultats
Thérapie de pleine conscience *Versus* absence de thérapie de pleine conscience	9 essais ; I^2=1,7% Thérapie : 596 sujets (rechute chez 38% soit 229 sujets) contrôle : 662 sujets (rechute chez 49% soit 327 sujets) Modèle 1 RR (IC95%) = 0,69 (0,58-0,82) p<0,001 pour thérapie * Modèle 2 RR (IC95%) = 0,74 (0,61-0,90) p=0,03 pour thérapie * RR (IC95%) = 1,40 (1,24-1,58) p<0,001 pour score de depression à l'inclusion** RR (IC95%) = 0,80 (0,66-0,97) p=0,02 pour interaction entre score de dépression à l'inclusion et thérapie***
Thérapie de pleine conscience *Versus* un traitement actif	5 essais ; I^2=0% ; Thérapie : 440 sujets Traitement actif : 503 sujets Modèle 1 RR (IC95%) = 0,79 (0,64-0,97) p=0,02 pour thérapie*
Thérapie de pleine conscience *Versus* antidépresseur	4 essais ; I^2=57% Thérapie : 332 sujets Antidépresseur : 337 sujets Modèle 1 RR (IC95%) = 0,77 (0,60-0,98) p =0,03 pour thérapie*

Modèle1 : modèle de regression de Cox ; Modèle 2 : modèle 1 ajusté sur le score à l'inclusion pour la thérapie de pleine conscience, l'âge au début de la dépression et le nombre d'épisode de dépression
RR (IC95%) : Risque relatif de rechute (intervalle de confiance à 95%) ; *RR associé à la présence d'une thérapie de pleine conscience ; ** RR associé au score de dépression à l'inclusion ; *** RR associé à l'interaction score de dépression et thérapie de pleine conscience

Conclusion : Cette méta-analyse montre que la thérapie de pleine conscience est efficace pour la prévention de la rechute d'une dépression, particulièrement chez les patients qui ont des symptomes de dépression résiduels importants.

Une méta-analyse de Clarke *et al.* de 2015 (133) incluant 7 essais randomisés, a pour objectif d'évaluer l'effet de la thérapie de pleine conscience sur le risque de rechute à 12 mois d'une dépression caractérisée.

Méthodes de la méta-analyse
La stratégie de recherche documentaire est faite jusqu'au 04 décembre 2013 à partir de PubMed, Embase, Psychinfo, ProQuest et du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Les critères d'inclusion sont :

- Essai contrôlé randomisé incluant des patients avec une rémission partielle ou complète d'une dépression
- Patient d'âge ≥ 18 ans
- Intervention non pharmacologique qui a pour objectif de réduire la rechute d'une dépression ;
- Pas de restriction d'intervention sur le groupe contrôle
- Suivi minimum de 1 an après randomisation

Les critères d'exclusion sont :

- Echantillon inférieur à 5 dans chaque groupe d'intervention ;
- Randomisation à la phase de traitement aiguë même si les patients sont suivis ensuite jusqu'à la guérison.

La sélection des essais et l'extraction des données sont faites par 2 auteurs

À partir de 20 531 références identifiées, 4 762 sont exclues car sont des publications doubles, 15 769 sont exclues, 389 articles dispnibles en version intégrale sont éligibles, 200 sont exclues pour diverses raisons : inclusion de participants qui n'ont jamais été déprimés ou sont déprimés mais n'ont pas été guéris, procédure randomisation/contrôle inadéquate, suivi inférieur à 12 mois.

L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2. Le risque de biais dans les essais est évalué à l'aide du *Cochrane Risk of Bias tool*.

Pour l'analyse :

- Si un essai comporte plusieurs bras de comparaison à la thérapie de pleine conscience, ces bras sont regroupés en un seul groupe contrôle si ces différents bras sont des interventions considérées éligibles par les auteurs ;
- Les intrerventions éligibles peuvent être actives telles qu'une prise en charge clinique, un traitement antidépresseur ou un soutien non spécifique ; mais également une évaluation simple comme contrôle ;
- La rechute est définie comme une modification du statut guérison complète ou partielle à un état de dépression. L'utilisation isolée de service (exemple hospitalisation) n'est pas considérée comme un indicateur de rechute ;
- Une sortie d'essai avant la fin du suivi est considérée comme une rechute ;
- Les auteurs font une estimation du risque relatif (RR) de rechute.

Résultats

Les 7 essais retenus pour la méta-analyse incluent un total de 757 patients.

Les groupes comparés sont thérapie de pleine conscience + prise en charge habituelle *versus* prise en charge habituelle (n=4) ; thérapie de pleine conscience+ prise en charge habituelle *versus* éducation cognitive + prise en charge habituelle (n=1); thérapie de pleine conscience + arrêt progressif d'un antidépresseur *versus* maintien de l'antidépresseur (n=1), thérapie de pleine conscience + arrêt progressif d'un antidépresseur *versus* antidépresseur ou *versus* prise en charge clinique associée à un placebo (n=1).

La thérapie de pleine conscience est réalisée en 1 séance hebdomadaire (durée 2 heures) pendant 8 semaines en groupes de 9 à 15 patients. Le nombre de séances et la période pour les séances supplémentaires est plus variable (exemple : 4 séances tous les 3 mois ; 1 séance mensuelle ; 1 séance à 1 et 6 mois).

Le diagnostic de rechute est celui d'une dépression caractérisée définie selon les critères du DSM-IV.

Dans les groupes thérapie de pleine conscience (n=391) et groupe sans thérapie de pleine conscience (n=366) la fréquence de la rechute est respectivement de 48 % (n=187) vs 61 % (n=222).

La thérapie de pleine conscience réduit de 21% le risque de rechute à 12 mois : RR (IC95%)= 0,79 (0,69-0,91) p =0,0008 ; 7 essais avec I2 =0%.

Conclusion : Cette méta-analyse montre que la thérapie de pleine conscience est efficace. Cependant dans les essais inclus dans cette méta-analyse, la thérapie de pleine conscience a souvent été évaluée lorsqu'elle est effectuée en suivant un traitement antidépresseur. Son efficacité dans les suites d'interventions psychologiques reste à être clarifiée.

Une méta-analyse de Strauss *et al.* de 2014 (134) incluant 4 essais randomisés, a pour objectif d'évaluer l'effet la thérapie basée sur la pleine conscience sur le risque de rechute d'une dépression caractérisée.

Méthodes de la méta-analyse
La stratégie de recherche documentaire est faite jusqu'au 04 décembre 2013 à partir de PubMed, Embase, Psychinfo, ProQuest et du registre *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Les critères d'inclusion sont :
- Essai contrôlé randomisé pour la prévention de rechute chez des patients ayant une dépression caractérisée recurente et en remission au moment de l'essai ;
- Patient d'âge ≥ 18 ans ;
- Diagnostic de dépression caractérisée reccurente selon des critères consensuels (DSM-III ; III
R ; IV ou IV-TR ou CIM 10) ;
- Un diagnostic de rechute de dépression caractérisée établi selon des critères tels que le DSM-IV TR ou la CIM10 ;
- Suivi minimum de 1 an.

À partir de 1 116 références identifiées, 455 sont exclues car sont des publications doubles, 1 070 sont exclues, 31 articles disponibles en version intégrale sont éligibles, 19 sont exclues pour diverses raisons.

Pour l'analyse :

- L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2% (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée). Le risque de biais dans les essais est évalué à l'aide du *Cochrane Risk of Bias tool*.
- La rechute est définie par les auteurs comme une modification du statut guérison complète ou partielle à un état de dépression.
- Si un essai comporte plusieurs bras de comparaison, seuls les interventions contrôles définies comme étant éligibles pour la méta-analyse sont retenues et regroupées en un seul groupe contrôle.

Le groupe contrôle peut comporter des interventions actives telles qu'une prise en charge clinique, un traitement antidépresseur ou un soutien non spécifique, une évaluation simple comme contrôle.

Résultats

Les 4 essais retenus pour l'analyse incluent 160 patients.

Les groupes comparés sont thérapie de pleine conscience + prise en charge habituelle *versus* prise en charge habituelle (n=4) ; thérapie de pleine conscience+ prise en charge habituelle *versus* éducation cognitive + prise en charge habituelle (n=1); thérapie de pleine conscience + arrêt progressif d'un antidépresseur *versus* maintien de l'antidépresseur (n=1) ; thérapie de pleine conscience + arrêt progressif d'un antidépresseur *versus* antidépresseur ou *versus* prise en charge clinique associée à un placebo (n=1).

La thérapie de pleine conscience est réalisée en 1 séance hebdomadaire (durée 2 heures) pendant 8 semaines en groupes de 9 à 15 patients. Le nombre de séances et la période pour les séances supplémentaires est plus variable (exemple : 4 séances tous les 3 mois ; 1 séance mensuelle ; 1 séance à 1 et 6 mois).

La méta-analyse montre une différence de : g de Hedges = -0,73 (-1,36 à -0,09), p=0,03, sur la sévérité des symptômes dépressifs en faveur de la thérapie de pleine conscience.

Etude

Essai contrôlé randomisé de Kuyken *et al.* en 2015 (135)

L'objectif est de comparer la thérapie cognitive de pleine conscience versus un traitement pharmacologique anti dépresseur lors de la phase de traitement de maintien chez 424 patients ayant eu plusieurs épisodes de dépression caractérisée.

Méthode

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en simple aveugle d'une durée de 24 semaines, incluant 424 sujets recrutés dans 95 centres de santé primaire au Royaume Uni de mars 2010 à octobre 2011.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Age ≥ 18 ans ;
- Nombre d'épisodes dépressifs caractérisés antérieurs ≥ 3 ;
- Traités par un antidépresseur à dose thérapeutique pour la phase de traitement de maintien d'un épisode dépressif caractérisé (selon les critères du DSM-IV) ;
- Sans épisode dépressif caractérisé à l'inclusion dans l'étude.

Les critères d'exclusion sont : un mésusage de substances, une lésion cérébrale, une psychose antérieure ou actuelle, un trouble bipolaire, un comportement anti social, la nécéssité d'une prise en charge pour auto agressivité, une psychothérapie en cours.

Les sujets sont randomisés en 2 groupes :

- groupe traitement pharmacologique de maintien ;
- groupe thérapie cognitive basée sur la pleine conscience : Les patients ont des recommandations pour réduire leur traitement antidépresseur après 4-5 semaines de thérapie de pleine conscience. A la fin de la 8ème semaine de thérapie cognitive de pleine conscience, un courrier est écrit au medecin pour s'assurer que le patient a réduit ou arrêté son traitement pharmacologique. C'est une psychothérapiede groupe comportant 8 sessions d'une durée de 2 heures 15 minutes sur des semaines consécutives et de 4 sessions proposées environ tous les 3 mois.

La durée du suivi est de 24 mois à compter de la randomisation. Après chaque visite (baseline et 5 visites de suivi) un courrier est adressé au médecin et au patient pour l'encourager à adhérer au traitement durant l'étude. Les visites ont lieu 6 fois : inclusion, 1 mois après la fin des 8 semaines de thérapie (ou au temps équivalent pour le traitement antidépresseur), à 9, 12 ,18 et 24 mois du suivi.

Le critère de jugement principal est le temps de rechute ou de récidive de la dépression (définies selon les critères d'épisode dépressif caractérisé du DSM-IV).

Les critères secondaires incluent le nombre de jours sans dépression, les symptomes dépressifs résiduels, les comorbidités psychiatriques et médicales, la qualité de vie et le coût-efficacité.

Résultats

A partir de 2 188 sujets, les 424 inclus dans l'essai sont randomisés en groupe traitement pharmacologique (n= 212) et groupe thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (n=212). Dans ces groupes, les caractéristiques à l'inclusion sont respectivement : Un âge moyen de 50±12 ans vs 49±13 ans, l'âge du 1er épisode dépressif de 24,4±11,5 ans Collaboration 25,4 ±13,3 ans, une proportion de sujets qui ont eu antérieurement plus de 6 épisodes dépressifs de 43% vs 50%, une symptomatologie dépressive présente chez 23 % vs 24 %, un score moyen au BDI de 13,8±10,2 vs 14,5±10,1.

Pour l'adhésion au traitement : 76 % soit 162 patients ont eu un antidépreseur à dose thérapeutique

L'analyse inclut 189 sujets du groupe thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (44 % de rechute) et 194 sujets du groupe traitement de maintien pharmacologique (47 % de rechute). Les sujets ont un âge moyen de 46 ans et environ ¾ sont des femmes. Le score MADRS moyen à l'inclusion est de 28,9 +/- 4,2.

Il n'est pas observé de différence de risque de récidive ou de rechute entre les deux groupes de traitement : RR (IC95 %)= 0,89 (0,67-1,18 p=0,43) p =0,43 ; ni du nombre d'effets indésirables.

Conclusion : Cet essai ne montre pas de différence entre la thérapie de pleine conscience et le traitement antidépresseur pour la prévention de la rechute chez des sujets. Ces deux traitements sont associés à une évolution favorable en termes de rechute ou récidive, symptomes dépressifs résiduels et qualité de vie.

Conclusion sur la thérapie de pleine conscience

Conclusion sur la thérapie basée sur la pleine conscience d'après les recommandations

La thérapie de pleine conscience est recommandée en traitement d'ajonction de deuxième intention dans le traitement de la phase aigüe de l'épisode dépressif (112).

La thérapie de pleine conscience est recommandée pour le traitement de maintien pour réduire la rechute des patients avec une dépression (55, 112, 116).

Conclusion sur la thérapie basée sur la pleine conscience d'après les méta-analyses et les études

Une méta-analyse de Kuyken *et al.* de 2016 (132) incluant 9 essais randomisés compare la thérapie basée sur la pleine conscience *versus* une prise en charge habituelle ou *versus* d'autres traitements actifs incluant les antidépresseurs, chez des patients ayant une dépression récurrente. Elle montre que la thérapie de pleine conscience réduit le risque de rechute à 60 semaines (14 mois) : RR (IC95 %) = 0,69 (0,58-0,82), p<0,001 ; 9 essais ; I^2=1,7 % et particulièrement en cas de symptômes résiduels importants : RR (IC95 %) = 0,74 (0,61-0,90), p=0,03.

Comparaisons	Résultats
Thérapie de pleine conscience *versus* absence de thérapie de pleine conscience	9 essais ; I^2=1,7% Thérapie : 596 sujets (rechute chez 38% soit 229 sujets) contrôle : 662 sujets (rechute chez 49% soit 327 sujets)

Comparaisons	Résultats
Thérapie de pleine conscience *versus* un traitement actif	5 essais ; I^2=0% ; Thérapie : 440 sujets Traitement actif : 503 sujets <u>Modèle 1</u> RR (IC95%) = 0,79 (0,64-0,97) p=0,02 pour thérapie*
Thérapie de pleine conscience *versus* antidépresseur	4 essais ; I^2=57% Thérapie : 332 sujets Antidépresseur : 337 sujets <u>Modèle 1</u> RR (IC95%) = 0,77 (0,60-0,98) p =0,03 pour thérapie*

Une méta-analyse de Clarke *et al.* de 2015 (133) incluant 7 essais randomisés évalue la thérapie de pleine conscience pour le risque de rechute à 12 mois d'une dépression caractérisée. Elle montre que la thérapie de pleine conscience est efficace pour réduire ce risque : RR = 0,79 (IC95 %=0,69-0,91) p =0,0008 ; 7 essais ; 757 sujets ;I^2 =0 %). Cette efficacité concerne la thérapie de pleine conscience dans les suites d'un traitement antidépresseur. La thérapie de pleine conscience dans les suites d'interventions psychologiques n'est pas évaluée.

Une méta-analyse de Strauss *et al.* de 2014 (134) incluant 4 essais randomisés, évalue la thérapie basée sur la pleine conscience pour le risque de rechute d'une dépression caractérisée. Elle montre que la différence est de : g de Hedges = -0,73 (-1,36 à -0,09) sur 160 patients.

Un essai controlé randomisé de Kuyken *et al.* de 2015 (135) évalue la supériorité de la thérapie de pleine conscience avec un soutien de réduction ou d'arrêt du traitement antidépresseur *versus* un traitement antidépresseur de maintien pour la prévention de la rechute ou de la récidive d'une dépression caractérisée durant une période de 24 mois.

Il n'est pas observé de différence de risque de récidive ou de rechute entre les deux groupes de traitement : RR (IC95 %)= 0,89 (0,67-1,18 p=0,43) p =0,43 ; ni du nombre d'effets indésirables.

Cet essai ne montre pas de différence entre la thérapie de pleine conscience et le traitement antidépresseur pour la prévention de la rechute chez des sujets. Ces deux traitements sont associés à une évolution favorable en termes de rechute ou récidive, symptômes dépressifs résiduels et qualité de vie.

1.4.2 Les thérapies interpersonnelles

► Recommandations

Les recommandations ci-dessous ont été sélectionnées pour répondre à la question :

- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2009 et 2016 (112, 136) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de 2013 (131) ;
- les recommandations canadiennes du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) de 2008 et du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) de 2013 (16, 113) ;
- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) de 2012 (115) ;

- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) de 2011 (56) ;
- les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2011 (62) ;
- les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) de 2010 (116) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations allemandes de Härter *et al.* de 2010 (93) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 et 2012 (2, 3) ;
- les recommandations de Malhi *et al.* de 2009 (12) ;
- les recommandations brésiliennes de la *Brazilian Medical Association* (BMA) de 2009 (92) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 et 2016 (7, 118) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8).

N'ont pas été sélectionnées :

- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) : il n'y a pas de distinction entre les différents types de psychothérapies dans les recommandations ;
- les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14) : ces recommandations citent sans les développer les psychothérapies interpersonnelles dans l'argumentaire en précisant que ces thérapies ne sont pas largement disponibles en Malaisie ;
- les recommandations coréennes du *Clinical Research Center for Depression* (CRCD) de 2014 (18) : ces recommandations ne traitent que des traitements pharmacologiques ;
- les recommandations nord américaines de l'*American College of Physicians* (ACP) de 2009 et 2008 (13, 69) : ces recommandations ne traitent que des antidépresseurs de seconde génération.

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (112, 136).

Les recommandations indiquent en 2016 que la psychothérapie interpersonnelle est recommandée :

- en première ligne de traitement en phase aigüe des épisodes dépressifs caractérisés (recommandation de niveau 1) Lorsque que cela est possible il est recommandé d'associer une psychothérapie avec un traitement antidépresseur (CBT or IPT) car l'association de ces traitements est supérieure à un traitement en monothérapie, dans les dépressions modérées à sévères
- en seconde ligne de traitement en phase de maintien (prévention des rechutes) (recommandation de niveau 2) ;

Tableau 43. Types de traitements combinés d'après les recommandations du CANMAT, 2009 (136)

Type de combinaison	Caractéristiques
Traitements combinés concomitants	La combinaison du traitement pharmacologique et de la psychothérapie de type cognitivo-comportemental ou de la psychothérapie interpersonnelle est supérieure à l'un ou l'autre des traitements seuls, mais cette supériorité est plus marquée chez des populations

Type de combinaison	Caractéristiques
	particulières telles que les personnes âgées et les femmes (recommandation de niveau 1).
Traitements combinés séquentiels (d'abord le traitement pharmacologique, puis la psychothérapie plus tard)	L'ajout de psychothérapie (de type cognitivo-comportemental ou interpersonnelle) est recommandé chez les personnes qui répondent partiellement au traitement pharmacologique dans la phase aigüe du trouble dépressif caractérisé (recommandation de niveau 2).
Traitement croisé (traitement pharmacologique en phase aigüe suivi d'une psychothérapie quand la personne est apte à débuter la phase de maintien)	Le passage à une psychothérapie de type cognitivo-comportemental ou interpersonnelle en l'absence de traitement médicamenteux a démontré des bienfaits significatifs, avec une prévention de la rechute généralement comparable à celle constatée par la poursuite du traitement pharmacologique (recommandation de niveau 2).

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6).

Ces recommandations de 2015 indiquent que, dans les dépressions légères à modérées, la psychothérapie interpersonnelle est une alternative aux antidépresseurs dans la phase aigüe de traitement (recommandation de grade A).

Dans les dépressions sévères, la psychothérapie interpersonnelle n'est pas citée dans les combinaisons recommandées.de psychothérapie et de traitement antidépresseur

En cas de réponse inadéquate à un traitement antidépresseur, les recommandations indiquent d'ajouter un traitement psychologique ayant une efficacité établie dans la phase aigüe de traitement, ce qui inclut la psychothérapie interpersonnelle (recommandation de grade D).

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10).

Ces recommandations indiquent en 2013 que la psychothérapie interpersonnelle fait partie des psychothérapies ayant montré une efficacité dans la dépression.

La psychothérapie doit être envisagée comme une modalité de traitement initial pour les patients avec une dépression légère.

Une psychothérapie est recommandée en association avec un antidépresseur chez les patients ayant une dépression modérée à sévère, et chez les patients qui n'ont eu qu'une réponse partielle aux antidépresseurs ou qui ont eu des problèmes d'adhésion aux antidépresseurs.

La préférence du patient pour les antidépresseurs ou la psychothérapie et la disponibilité de la psychothérapie doivent être prises en considération au moment du choix entre débuter un traitement par antidépresseur ou par une psychothérapie (preuve de niveau B, recommandation de grade 3).

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (131)

Ces recommandations indiquent en 2013 : pour les patients ayant une dépression légère ou modérée qui n'ont pas pu bénéficier d'un traitement de faible intensité le NICE recommande soit un antidépresseur soit l'une des psychothérapies suivantes :

- la thérapie cognitivo-comportementale ;
- la psychothérapie interpersonnelle ;
- l'activation comportementale ;

- la thérapie comportementale de couple.

Pour les patients qui refusent ces options de traitement peuvent être alors envisageées un psychothérapie de soutien ou la psychothérapie psychodynamique brève. .

Les recommandations canadiennes du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) et du ***Guidelines and Protocols Advisory Committee*** (GPAC) (16, 113).

Ces recommandations de 2008 actualisées en 2013 indiquent :

Les psychothérapies sont recommandées en phase aigüe des dépressions légères à modérées et / ou en phase de maintien pour prévenir les rechutes. Les psychothérapies de première intention sont la psychothérapie de type cognitif et comportemental et la psychothérapie interpersonnelle.

Les psychothérapies sont aussi efficaces que les antidépresseurs. Pour certains patients, la combinaison d'un traitement médicamenteux et d'une psychothérapie est plus efficace qu'une psychothérapie seule. Cette combinaison doit être envisagée pour les patients avec des épisodes dépressifs chroniques ou sévères, des comorbidités psychiatriques, ou une faible réponse au traitement médicamenteux.

La durée de la psychothérapie interpersonnelle varie entre 12 et 16 séances.

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15).

Ces recommandations indiquent en 2012 :

- si une intervention psychologique de faible intensité n'a pas été bénéfique pour la personne qui présente des symptômes dépressifs persistants sous le seuil clinique ou qui souffre d'une dépression légère à modérée, envisager une intervention psychologique de haute intensité (ce qui inclut la psychothérapie interpersonnelle) ou un traitement pharmacologique ;
- pour la personne qui souffre de dépression modérée ou sévère, il est recommandé d'offrir une combinaison de traitements antidépresseurs et d'intervention psychologique de haute intensité (ce qui inclut la psychothérapie interpersonnelle) ;
- chez les personnes qui ne répondent pas au traitement pharmacologique ni aux interventions psychologiques, envisager la possibilité de combiner un traitement antidépresseur à une intervention psychologique de haute intensité telle une psychothérapie interpersonnelle.

Les recommandations indiquent que la psychothérapie interpersonnelle :

- doit habituellement consister en 16 à 20 séances réparties sur 3 ou 4 mois ;
- être abrégée en cas de rémission ;
- être prolongée si la personne fait des progrès et qu'elle et son clinicien jugent que des séances supplémentaires seraient bénéfiques.

Les recommandations reproduisent le tableau des types de traitements combinés publié par le CANMAT (136) (cf. tableau 43).

Les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) (115).

Ces recommandations de 2012 indiquent : pour les personnes ayant une dépression caractérisée légère à modérée : une psychothérapie (psychothérapie interpersonnelle incluse) ou un antidépresseur sont recommandés en première ligne de traitement ;

Pour les personnes ayant une dépression sévère ou chronique : un antidépresseur combiné à une psychothérapie (psychothérapie interpersonnelle incluse) est recommandé en première ligne de traitement.

Pour les personnes dépressives dont les symptômes ne diminuent pas malgré une première ligne de traitement bien conduite, les recommandations proposent les options suivantes :

combiner un antidépresseur et une psychothérapie (sans précision sur le type de psychothérapie) ;
passer d'un antidépresseur à une psychothérapie.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11).

Ces recommandations de 2012 indiquent que la psychothérapie interpersonnelle est recommandée pour les personnes dépressives ayant des difficultés interpersonnelles (recommandation de grade B, niveau de preuve 1+).

Les recommandations indiquent des principes généraux sur la psychothérapie :

- La psychothérapie seule est aussi efficace que les antidépresseurs chez les personnes ayant une dépression légère à modérée et peut être utilisée en première intention (recommandation de grade A, niveau de preuve 1++) ;
- S'il n'y a pas de réponse à la psychothérapie, envisager de changer pour ou d'ajouter un traitement médicamenteux. S'il y a une réponse partielle à la psychothérapie, envisager de changer l'intensité ou le type de psychothérapie, ou de changer pour ou d'ajouter un traitement médicamenteux (recommandation de grade D, niveau de preuve 4).

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56).

Ces recommandations indiquent en 2011 que la psychothérapie interpersonnelle en monothérapie est efficace pour réduire les symptômes en cas de dépression légère à modérée (recommandation de grade A).

Une psychothérapie combinée à un antidépresseur est nécessaire pour traiter les dépressions modérées à sévères et les dépressions chroniques (recommandation de grade A).

Dans l'argumentaire, il est noté que les patients traités uniquement par psychothérapie doivent être surveillés. Il doit être envisagé un traitement par antidépresseur pour les patients ayant une réponse insuffisante après 12 à 16 semaines de psychothérapie.

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (62) indiquent en 2011 : en présence d'une dépression modérée à sévère si ces options de traitement sont disponibles, envisager une thérapie interpersonnelle, une activation comportementale ou une thérapie cognitivo-comportementale ;

Les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (116).

Ces recommandations de 2010 indiquent que la psychothérapie interpersonnelle est une option de traitement recommandée pour les personnes ayant une dépression (recommandation de grade A).

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4).

Ces recommandations de 2010 indiquent que la thérapie interpersonnelle fait partie des choix de thérapies recommandées comme traitement initial des patients atteint de dépression légère à modérée (recommandation de catégorie I).

Les facteurs qui peuvent suggérer l'utilisation des interventions psychothérapeutiques incluent :

- la présence de facteurs de stress psychosociaux significatifs,
- les difficultés interpersonnelles,
- la disponibilité des traitements,
- et surtout la préférence du patient (recommandation de catégorie II).

Chez les femmes enceintes ou en désir de grossesse ou allaitantes, une psychothérapie focalisée sur la dépression est recommandée (recommandation de catégorie II) et, selon la

sévérité des symptômes, doit être envisagée comme une option initiale (recommandation de catégorie I).

Le choix d'un type spécifique de psychothérapie dépend des buts du traitement, des réponses antérieures positives à un type spécifique de psychothérapie, de la préférence du patient, des qualifications du clinicien dans les approches spécifiques psychothérapeutiques (recommandation de catégorie II).

Comme pour les personnes recevant une pharmacothérapie, les patients sous psychothérapie doivent être soigneusement, régulièrement et systématiquement surveillés pour évaluer leur réponse au traitement et la sécurité du patient (recommandation de catégorie I).

Lors de la détermination de la fréquence des séances de psychothérapie, le psychiatre doit considérer plusieurs facteurs : buts de la psychothérapie, sévérité des symptômes, comorbidités, disponibilité des soutiens sociaux, fréquence des visites nécessaire pour créer et maintenir une relation thérapeutique, assurer l'adhésion au traitement, surveiller les symptômes dépressifs et le risque de suicide (recommandation de catégorie II).

La combinaison d'une psychothérapie et d'un antidépresseur peut être utilisée comme traitement initial des dépressions modérées à sévères (recommandation de catégorie I).

Cette combinaison peut également être un traitement initial chez les patients ayant une dépression plus légère avec des problèmes psychosociaux ou interpersonnels ou des conflits psychiques (recommandation de catégorie II).

Les recommandations allemandes de Härter *et al.* (93).

Ces recommandations indiquent en 2010 qu'une psychothérapie (psychothérapie interpersonnelle incluse) doit être proposée pour traiter des épisodes dépressifs légers à modérés (recommandation de grade A, niveau de preuve Ia).

Une psychothérapie (psychothérapie interpersonnelle incluse) combinée à un antidépresseur doit être proposée pour traiter des épisodes dépressifs sévères (recommandation de grade A, niveau de preuve Ib).

S'il est envisagé une monothérapie pour traiter un épisode dépressif modéré à sévère, une psychothérapie est équivalente à un traitement antidépresseur en monothérapie (recommandation de grade A, niveau de preuve Ib).

L'évaluation de la réponse des patients à la psychothérapie nécessite un suivi régulier : suivi hebdomadaire durant les 4 premières semaines, puis selon les symptômes du patient (recommandation de grade A, niveau de preuve Ib).

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2, 3).

Ces recommandations indiquent en 2009 et 2012 que la psychothérapie interpersonnelle est une option de traitement pour les personnes avec une dépression légère à modérée avec une réponse inadéquate à une intervention initiale.

Pour les personnes avec une dépression modérée ou sévère, les recommandations de 2009 indiquent d'associer un traitement médicamenteux antidépresseur avec une psychothérapie de haute intensité (psychothérapie de type cognitivo-comportemental ou psychothérapie interpersonnelle).

La durée d'une psychothérapie interpersonnelle doit varier entre 16 et 20 séances réparties sur 3 à 4 mois.

Dans le cas d'une dépression sévère, il faut envisager 2 séances par semaine pendant les 2 à 3 premières semaines de traitement.

Les recommandations de Malhi *et al.* (12). Ces recommandations indiquent en 2009 les points suivants :

Il convient d'envisager une intervention psychologique particulièrement s'il existe des éléments tels que : problèmes psychosociaux, deuil, chagrin, problèmes interpersonnels (recommandation de niveau I) ;

Les psychothérapies ont une efficacité comparable aux antidépresseurs dans le traitement de la dépression quand elle n'est pas sévère (HAM-D<25) et qu'il n'existe pas de caractéristique psychotique (recommandation de niveau I) ;

Un traitement psychologique (psychothérapie interpersonnelle incluse) doit être envisagé en priorité lors de la prise en charge d'une dépression en phase aigüe (recommandation de niveau I) ;

Un antidépresseur combiné à une psychothérapie doit être envisagé si la réponse à une monothérapie de l'un ou l'autre n'a été que partielle ou absente, ou si les caractéristiques cliniques l'indiquent. Les combinaisons thérapeutiques sont plus efficaces et réduisent le délai de rémission par rapport à un antidépresseur ou une psychothérapie en monothérapie, particulièrement en cas de dépression modérée à sévère (HAM-D >18) et de dépression chronique (recommandation de niveau I) ;

La psychothérapie interpersonnelle est recommandée phase de maintien / prévention des rechutes (recommandation de niveau III).

Les recommandations brésiliennes de la *Brazilian Medical Association* (BMA) (92).

Ces recommandations de 2009 indiquent que, pour les traitements psychologiques spécifiques, des preuves suggèrent :

- une efficacité similaire pour les antidépresseurs, les thérapies de type cognitivo-comportemental et les psychothérapies interpersonnelles ou les traitements combinés dans les dépressions légères à modérées ;
- une efficacité supérieure des traitements combinés (antidépresseur + psychothérapie) dans les dépressions modérées à sévères ;
- une absence de preuve dans les dépressions très sévères.

L'association d'une psychothérapie et d'un antidépresseur fait partie des stratégies recommandées par le BMA chez les patients qui ne répondent pas à un traitement antidépresseur.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7, 118).

Ces recommandations de 2009, actualisées en 2016, indiquent que :

- la psychothérapie interpersonnelle fait partie des psychothérapies de première intention recommandées dans le traitement des dépressions caractérisées non compliquées (recommandation de garde A) ;
- Seule la version initiale de ces recommandations indique que (7) :
- la psychothérapie interpersonnelle est plus bénéfique sur la réduction des symptômes de la dépression et la rémission qu'une absence de traitement ou un placebo, et procure un niveau de bénéfice similaire aux autres traitements à l'efficacité démontrée (recommandation de grade A, qualité de preuve 1) ;
- la psychothérapie interpersonnelle peut être plus bénéfique que la thérapie de type cognitivo-comportemental dans le traitement de la dépression caractérisée (recommandation de grade B, qualité de preuve 2) ;
- la psychothérapie interpersonnelle associée à un antidépresseur a une efficacité supérieure à un antidépresseur seul dans le traitement initial ; l'avantage ne semble pas se maintenir dans le temps (recommandation de grade B, qualité de preuve 1).

Les recommandations indiquent que 16 à 20 séances de psychothérapie interpersonnelle sur 16 semaines environ sont une option de traitement recommandée pour les dépressions légères à modérées non compliquées (recommandation de grade A).

La psychothérapie interpersonnelle doit être délivrée par des cliniciens spécifiquement entrainés dans la psychothérapie interpersonnelle (recommandation de grade C).

La psychothérapie interpersonnelle combinée à un traitement pharmacologique est une option de traitement recommandée pour les personnes qui ne répondent pas à une monothérapie de l'un ou l'autre (recommandation de grade B).

Dans la version actualisée en 2016 des recommandations (118), la psychothérapie interpersonnelle fait partie des options de traitement de première intention des épisodes dépressifs légers à modérés (recommandation de niveau fort). Combinée à un traitement pharmacologique, elle fait partie des options de traitement des épisodes dépressifs sévères (recommandation de niveau faible).

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8).

Ces recommandations indiquent en 2008 que, pour un adulte présentant initialement une dépression sévère, le médecin doit envisager un antidépresseur combiné à une psychothérapie (psychothérapie interpersonnelle incluse) pendant 16 à 20 séances (recommandation de grade B).

Dans le cas d'une absence de réponse sous antidépresseur après 4 à 6 semaines de traitement, il est recommandé de revoir le plan de traitement et d'envisager soit d'augmenter la dose, soit de changer d'antidépresseur, soit d'ajouter une psychothérapie (recommandation de grade C).

► Revues systématiques et méta-analyses *Cochrane*

Revues systématiques *Cochrane*

2 revues systématiques *Cochrane* ont été identifiées mais non sélectionnées car elles ne comportent que les protocoles :
Revue systématique *Cochrane* de Hunot *et al.* de 2010 (137) ;
Revue systématique *Cochrane* de Churchill *et al.* de 2010 (138).

Méta-analyses

Pour répondre à la question, les méta-analyses suivantes ont été sélectionnées :

- Méta-analyse de Cuijpers *et al.* de 2011 (139) ;
- Méta-analyse de Jakobsen *et al.* de 2012 (125) ;
- Méta-analyse de Barth *et al.* de 2013 (140).

Les méta-analyses suivantes n'ont pas été sélectionnées :

- Méta-analyse de Linde *et al.* de 2015 (121) : n'a pas été sélectionnée car seules 2 études de 328 sujets au total concernent la psychothérapie interpersonnelle dans cette méta-analyse ;
- Méta-analyse de Linde *et al.* de 2015 (141) : n'a pas été sélectionnée car seules 3 études de 393 sujets au total concernent la psychothérapie interpersonnelle dans cette méta-analyse ;
- Méta-analyse de Jakobsen *et al.* de 2011 (142) n'est pas retenue car elle ne comporte que 6 études : 5 sur la psychothérapie interpersonnelle qui sont citées dans la méta-analyse de Cuijpers *et al.* (139) et 1 sur la thérapie psychodynamique de court-terme citée dans la méta-analyse de Driessen *et al.* (143) ;
- Méta-analyse de Cuijpers *et al.* de 2008 (144) : n'a pas été sélectionnée car cet auteur a réalisé une autre méta-analyse plus récente sur les psychothérapies, en 2011 (139).

Une méta-analyse de Cuijpers *et al.* de 2011 (139) a pour objectif d'examiner si la psychothérapie interpersonnelle est un traitement efficace en cas de dépression et justifie sa place importante dans les recommandations de traitement actuelles.

Méthode de la méta-analyse

La stratégie de recherche documentaire est la suivante :

- Consultation de la base de données constituée par les auteurs concernant les traitements psychologiques de la dépression chez l'adulte (1 122 articles) ;
- Consultation des bases PubMed, PsycINFO, EMBASE, et *Cochrane Library* (période de recherche : 1966 à janvier 2010).

Les auteurs incluent les essais randomisés dans lesquels la psychothérapie interpersonnelle est comparée à un contrôle (soins habituels, placebo, liste d'attente), à un autre traitement psychologique, à un traitement pharmacologique ou à la combinaison psychothérapie interpersonnelle + traitement pharmacologique chez les adultes ou les adolescents souffrant des troubles dépressifs unipolaires ou ayant un niveau élevé de symptômes dépressifs.

Les études portant sur la relation d'aide interpersonnelle sont exclues.

Aucune restriction de langue n'est appliquée.

La sélection des études est faite par 2 auteurs indépendamment. Il n'y a pas de précision concernant l'extraction des données.

Pour l'analyse, la taille d'effet est calculée (d de Cohen) pour toutes les comparaisons. Les seuils d'interprétation choisis sont les suivants :

- d = 0,20 représente une petite différence entre les interventions ;
- d = 0,50 représente une différence modérée entre les interventions ;
- d = 0,80 représente une grande différence entre les interventions.

L'hétérogénéité est calculée par le test statistique I^2. Une valeur de I^2 de 25 % indique une faible hétérogénéité, une valeur de 50 % une hétérogénéité modérée et une valeur de 75 % une hétérogénéité élevée.

Le nombre de patients à traiter (NNT) est calculé.

Résultats

Cette méta-analyse inclut 38 essais, soit 4 356 sujets de 13 pays :

- 1 338 sujets dans le groupe psychothérapie interpersonnelle ;
- 812 dans le groupe contrôle ;
- 713 dans le groupe traitement pharmacologique ;
- 468 dans le groupe autres psychothérapies (majoritairement une TCC) ;
- 510 dans le groupe psychothérapie interpersonnelle combinée à un traitement pharmacologique ;
- 515 dans les essais en phase de maintien.

33 essais étudient les effets de la psychothérapie interpersonnelle en phase aigue de traitement et 5 en phase de maintien.

16 essais comparent la psychothérapie interpersonnelle avec des soins habituels (hors psychothérapie / hors traitement pharmacologique) ou un placebo, 10 avec une autre psychothérapie, 10 avec un traitement pharmacologique.

10 essais comparent la combinaison psychothérapie interpersonnelle + traitement pharmacologique avec un traitement pharmacologique seul.

17 essais incluent une population d'adultes, 6 des adolescents, 4 des sujets âgés, 4 des sujets avec des troubles somatiques, 2 des femmes souffrant de dépression post-partum, et 5 des groupes plus spécifiques, tels que des sujets HIV+.

Tableau 44. Principaux résultats d'après la méta-analyse de Cuijpers *et al.*, 2011 (139)

Comparaison	Nombre d'essais	d (p si significatif / NS si non significatif)	IC95 %	Hétérogénéité	NNT
Psychothérapie interpersonnelle *versus* traitement standard ou absence de traitement					
Tous les essais	16	0,63 (p<0,001)	0,36 à 0,90	82,96 %	2,91
Retrait des aberrations	15	0,52 (p<0,001)	0,36 à 0,68	42,84 %	3,50
Psychothérapie interpersonnelle *versus* autre psychothérapie					
Tous les essais	13	0,04 (NS)	-0,14 à 0,21	39,81 %	45,45
Psychothérapie interpersonnelle *versus* traitement pharmacologique					
Tous les essais	10	-0,12 (NS)	-0,36 à 0,12	61,98 %	14,71
Retrait des aberrations	9	-0,19 (p<0,05)	-0,38 à -0,01	30,95 %	9,43
Versus ISRS ou IRSNA	3	-0,39 (p<0,01)	-0,68 à -0,11	14,18 %	4,59
Versus ATC	4	-0,02 (NS)	-0,22 à 0,19	0 %	83,33
Traitement pharmacologique *versus* combinaison psychothérapie interpersonnelle + traitement pharmacologique					
Tous les essais	10	0,16 (NS)	-0,03 à 0,36	39,26 %	11,11

<u>Conclusion</u>

Cette méta-analyse met en évidence que la psychothérapie interpersonnelle est statistiquement plus efficace comparée aux soins habituels ou à une absence de traitement en phase aigue de traitement de la dépression. Elle est moins efficace qu'un traitement par ISRS ou IRSNA, mais le nombre d'essais aboutissant à ce résultat est faible.

La psychothérapie interpersonnelle ne diffère pas des autres psychothérapies en termes d'efficacité en phase aigue de traitement de la dépression.

Un traitement pharmacologique seul n'a pas une efficacité statistiquement différente d'une combinaison psychothérapie interpersonnelle + traitement pharmacologique d'après cette méta-analyse, mais le nombre d'essais aboutissant à ce résultat est faible.

Une méta-analyse de Jakobsen *et al.* de 2012 (125) incluant 7 essais randomisés (n = 741 sujets) à haut risque de biais, qui avait pour objectif de comparer les bénéfices et effets délétères de la thérapie cognitivo-comportementale et des psychothérapies interpersonnelles, n'a pu montrer de différence entre thérapie cognitive et thérapie interpersonelle (cf. chapitre 1.4.2).

Une méta-analyse de Barth *et al.* de 2013 (140) a pour objectif de comparer l'efficacité de différentes interventions psychothérapeutiques dans le traitement de la dépression chez l'adulte.

<u>Méthode de la méta-analyse</u>

La stratégie de recherche documentaire est la suivante :
Consultation des bases PubMed, PsycINFO, EMBASE, *Cochrane et WHO Afro Library* (période de recherche : 1966 à novembre 2012).

Les auteurs incluent les essais randomisés dans lesquels les interventions psychothérapeutiques sont comparées à un contrôle (soins habituels, placebo, liste d'attente) ou à d'autres

interventions psychothérapeutiques. Les sujets inclus sont des adultes qui souffrent de troubles dépressifs, ou présentent un niveau élevé de symptômes dépressifs, indépendamment de leurs comorbidités médicales et des troubles psychiatriques.

Les interventions psychothérapeutiques sont classées en 7 catégories :

- La psychothérapie interpersonnelle ;
- L'activation comportementale ;
- La thérapie cognitive et comportementale (TCC) ;
- La thérapie de résolution de problème ;
- La formation aux aptitudes sociales ;
- La thérapie psychodynamique ;
- Le *counselling*.

Il n'y a pas de restriction selon la prise en charge individuelle ou en groupe, ni selon les modalités d'intervention (face à face, par téléphone, par internet).

Les interventions combinant psychothérapie + traitement pharmacologique sont exclues.

Les comparaisons psychothérapies *versus* traitements pharmacologiques et *versus* interventions non psychothérapeutiques sont exclues.

Les études en phase de maintien et en prévention des rechutes sont exclues.

Aucune restriction de langue n'est appliquée.

La sélection des études et l'extraction des données sont faites par plusieurs auteurs.

Une méta-analyse conventionnelle et une méta-analyse en réseau sont réalisées.

Pour l'analyse, la taille d'effet est calculée (d de Cohen) pour toutes les comparaisons. Les seuils d'interprétation choisis sont les suivants :

- d = 0,20 représente une petite différence entre les interventions ;
- d = 0,50 représente une différence modérée entre les interventions ;
- d = 0,80 représente une grande différence entre les interventions.
- La mesure des symptômes dépressifs après intervention est utilisée comme résultat.

L'hétérogénéité est évaluée par la variable τ^2. Une valeur de τ^2 de 0,01 indique une faible hétérogénéité, une valeur de 0,0625 une hétérogénéité modérée et une valeur de 0,16 une hétérogénéité élevée.

<u>Résultats</u>

Cette méta-analyse inclut 198 études, soit 15 119 sujets :

9 314 sujets dans les groupes interventions psychothérapeutiques (TCC n=5 378 ; *counselling* n=1 125 ; psychothérapie interpersonnelle n=992 ; thérapie de résolution de problème n=852 ; thérapie psychodynamique n=440 ; activation comportementale n=431 ; formation aux aptitudes sociales n=96) ;
5 805 sujets dans les groupes contrôles (liste d'attente, soins habituels, placebo).

Méta-analyse conventionnelle

Le *counselling*, la formation aux aptitudes sociales, la résolution de problèmes, la TCC et l'activation comportementale sont significativement plus efficaces que la liste d'attente, avec des valeurs de d variant de -0,56 à -1,23 (IC95 % n'incluant pas 0).

Une différence d'efficacité non significative est mise en évidence pour la psychothérapie interpersonnelle et la thérapie psychodynamique *versus* liste d'attente.

Méta-analyse en réseau

La comparaison entre les différents types d'interventions psychothérapeutiques ne met pas évidence de différence significative, à l'exception de la différence suivante : la psychothérapie interpersonnelle est significativement supérieure au *counselling* (d= -0,30, IC95 % : -0,54 à -0,05).

Comparativement aux contrôles, les 7 catégories d'interventions psychothérapeutiques sont statistiquement plus bénéfiques que la mise en liste d'attente (valeurs de d variant de -0,62 à -0,92).

Comparativement aux soins habituels, toutes les interventions psychothérapeutiques à l'exception de la formation aux aptitudes sociales sont statistiquement plus bénéfiques (valeurs de d variant de -0,29 à -0,59).

Comparativement au placebo, toutes les interventions psychothérapeutiques à l'exception de la formation aux aptitudes sociales sont statistiquement plus bénéfiques (valeurs de d variant de -0,29 à -0,58).

L'hétérogénéité entre les études est faible.

Méta-analyse en fonction du nombre de participants

Les analyses restreintes aux études pour lesquelles le nombre de participants est au moins de 50 sujets (36 études, 7 229 sujets) mettent en évidence une efficacité supérieure et significative comparativement aux contrôles de la TCC (d= -0,57 ; IC95 % : -0,80 à -0,35), de la psychothérapie interpersonnelle (d= -0,73 ; IC95 % : -1,14 à -0,32) et de la thérapie de résolution de problème (d= -0,46 ; IC95 % : -0,81 à -0,12), mais pas des autres interventions.

Conclusion

Chacune des 7 catégories d'interventions psychothérapeutiques étudiées est statistiquement supérieure à la mise en liste d'attente avec des différences d'effets modérées à importantes dans la réduction des symptômes dépressifs (d=-0,62 à -0,92). En restreignant l'analyse aux études les plus robustes de plus de 50 sujets, la TCC, la psychothérapie interpersonnelle et la thérapie de résolution de problème sont les 3 interventions qui montrent une efficacité supérieure et significative. Les effets relatifs des différentes interventions psychothérapeutiques sur les symptômes dépressifs sont absents ou faibles (d variant de 0,01 à -0,30). La psychothérapie interpersonnelle est significativement plus efficace que le counsellling (d=-0,30 ; IC95 % : -0,54 à -0,05).

Revue systématique

Pour répondre à la question, la revue systématique suivante a été sélectionnée :

Revue systématique de van Hees *et al.* de 2013 (145).

La revue systématique suivante n'a pas été sélectionnée :

Revue systématique de Price *et al.* de 2007 (146), car trop ancienne.

Une revue systématique de van Hees *et al.* de 2013 (145) a pour objectif de répondre à la question suivante : la psychothérapie interpersonnelle individuelle est-elle à privilégier comparativement à d'autres formes standard de traitement pour traiter un trouble dépressif caractérisé chez un adulte ?

Méthode de la revue systématique :

La recherche documentaire est basée sur la consultation des bases PubMed et PsycINFO (études publiées entre janvier 1970 et août 2012).

Les critères d'inclusion des études sont les suivants :

- Essais randomisés ;
- Publiés en langue anglaise ;

- Population adulte (18-65 ans) ayant un trouble dépressif caractérisé ;
- Population suivie en ambulatoire / en soins primaires ;
- Critère d'intervention : psychothérapie interpersonnelle individuelle uniquement ;
- Comparateurs : autres psychothérapies fondées sur des preuves, traitement combiné, ou traitement pharmacologique.
- Les critères d'exclusion des études sont les suivants :
- Publications autres qu'en langue anglaise ;
- Population de sujets âgés ou d'adolescents ;
- Essais chez des sujets souffrant de troubles bipolaires ;
- Population suivie en hospitalisation ;
- Essais où la psychothérapie interpersonnelle est combinée avec une autre thérapie ;
- Comparateurs : thérapie alternative, bibliothérapie, thérapie complémentaire, *counselling*, psychoéducation, thérapie de soutien.

Un auteur, assisté par un second auteur, sélectionne les études. L'analyse des données est faite par un auteur qui consulte un second auteur en cas de doute.

Le critère principal de jugement est le score sur les échelles HAMD / MADRS / HDRSHDRS / BDI.

Résultats :

8 études sont incluses dans cette revue systématique ; 6 font l'objet d'une analyse en intention de traiter.

1 233 sujets sont inclus ; 854 terminent l'essai.

La répartition du type de traitement suivi est la suivante :

- 392 sujets sont traités par une psychothérapie interpersonnelle ;
- 14 par un système d'analyse cognitive et comportementale de la psychothérapie (ACCP) ;
- 160 par une thérapie cognitive et comportementale (TCC) ;
- 153 par un traitement pharmacologique (de 100 à 600 mg/jour de nefazodone, plus de 25 mg/jour de nortriptyline, de 150 à 185 mg/jour d'imipramine, 75 mg/jour de venlafaxine) ;
- 67 par un traitement pharmacologique + un management clinique ;
- 49 par une psychothérapie interpersonnelle + nefazodone ;
- 47 par une psychothérapie interpersonnelle + placebo ;
- 34 par un placebo + un management clinique ;
- 92 par des soins habituels consistant en une communication avec un médecin ;
- 51 sont mis sur une liste d'attente.

L'âge moyen dans 7 études varie de 29,4 à 40,2 ans, avec un pourcentage de femmes entre 55 et 83 % (sauf pour une étude dans laquelle seules des femmes sont incluses). Une étude ne rapporte pas ces données.

Le nombre de séances de psychothérapie interpersonnelle et de TCC varie de 8 à 24 sur une période de 12 à 16 semaines.

La combinaison psychothérapie interpersonnelle + nefazodone est plus efficace que la nefazodone seule sur la diminution du score sur l'échelle HAMD dans une étude de 193 sujets inclus (aOR = 3,22 ; IC95 % : 1,02 à 10,12 ; p=0,045).

Les sujets avec une psychothérapie interpersonnelle ou une combinaison imipramine + management clinique ont un meilleur résultat sur la diminution de score sur l'échelle HDRSHDRS que les sujets avec une combinaison placebo + management clinique dans une étude de 250 sujets inclus (respectivement p=0,018 et p=0,017).

Aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence entre la psychothérapie interpersonnelle et la TCC concernant la différence de score sur l'échelle MADRS dans une étude de 177 sujets inclus.

Aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence entre la psychothérapie interpersonnelle et la TCC concernant la différence de score sur l'échelle HDRSHDRS dans une étude de 159 sujets inclus. Dans cette étude, les scores sur l'échelle HDRS sont significativement plus élevés dans le groupe psychothérapie interpersonnelle que dans le groupe traitement pharmacologique + management clinique (p<0,05).

Aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence après 6 semaines entre la psychothérapie interpersonnelle et un traitement par venlafaxine concernant les symptômes dépressifs mesurés par les échelles HAMD et BDI dans une étude de 28 sujets inclus.

La psychothérapie interpersonnelle est plus efficace que la mise sur liste d'attente sur le taux de guérison défini par un score HDRS inférieur ou égal à 6 dans une étude de 120 sujets inclus : 31,7 % vs 15 %, p=0,03. Dans cette même étude, en considérant que le taux de guérison est défini par un score sur l'échelle BDI inférieur ou égal à 9, les résultats montrent une efficacité supérieure de la psychothérapie interpersonnelle *versus* liste d'attente : 38,3 % *vs* 18,3 % (p=0,02).

Aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence entre la psychothérapie interpersonnelle et la ACCP sur le score mesuré par l'échelle HDRS dans une étude de 30 sujets inclus. Dans cette même étude, la réduction du score sur l'échelle BDI est statistiquement plus élevée dans le groupe ACCP après 16 semaines que dans le groupe psychothérapie interpersonnelle (score moyen BDI de 10,79 *vs* 21,27 ; p=0,047).

Aucune différence n'est mise en évidence sur les scores HDRS entre la psychothérapie interpersonnelle et la nortriptyline dans une étude de 276 sujets inclus.

Une méta-analyse de 3 études mesurant les effets de la psychothérapie interpersonnelle et de la TCC est réalisée. Elle montre une différence moyenne de 1,01 (IC95 % : -0,34 à 2,37) en faveur de la TCC *versus* la psychothérapie interpersonnelle, sans atteindre un niveau statistiquement significatif.

Conclusion

Concernant la réduction des symptômes dépressifs évaluée par différentes échelles, cette revue systématique met en évidence que :

- La psychothérapie interpersonnelle combinée à la nefazodone est significativement plus efficace que la nefazodone seule ;
- Un traitement pharmacologique combiné à un management clinique est plus efficace qu'une psychothérapie interpersonnelle seule ;
- La psychothérapie interpersonnelle est plus efficace que la mise en liste d'attente ;
- Il n'y a pas de différence d'efficacité entre la psychothérapie interpersonnelle et la TCC.

Cette revue systématique ne comporte qu'un nombre limité d'études et de sujets inclus, ce qui peut constituer un biais et un obstacle à une généralisation des résultats. 4 échelles différentes sont utilisées dans les 8 études. Les études de langue autre qu'anglaise sont exclues de cette revue systématique, ce qui constitue un biais.

On note que la néfazodone n'est pas commercialisée en France.

► Conclusion d'après les recommandations

La psychothérapie interpersonnelle est recommandée en première intention dans le traitement de phase aigüe de l'épisode dépressif (6, 12, 16, 112, 116, 136).

La psychothérapie interpersonnelle est recommandée en association avec un antidépresseur lorsque cela est possible car l’association de ces traitements est supérieure à un traitement en monothérapie (10, 112, 136).

Dans les dépressions légères à modérées, la psychothérapie interpersonnelle est une alternative aux antidépresseurs dans la phase aigüe de traitement et est recommandée en première intention (2-4, 6, 7, 10-12, 15, 56, 92, 93, 115).

La psychothérapie interpersonnelle est recommandée pour les personnes dépressives :

- ayant des difficultés interpersonnelles (11) ;
- dont les symptômes ne diminuent pas malgré une première ligne de traitement bien conduite par un antidépresseur (115) ;

La psychothérapie interpersonnelle est recommandée en association à un antidépresseur chez les patients ayant :

- une dépression modérée à sévère (2-4, 6, 8, 15, 16, 92, 93, 115) ;
- un épisode dépressif sévère et chronique (12, 16, 115) ;
- une comorbidité psychiatrique (4, 16) ;
- une dépression plus légère avec des problèmes psychosociaux ou interpersonnels ;
- -une réponse partielle aux antidépresseurs (6, 7, 10, 12, 16, 92, 112, 131, 136) ;
- des problèmes d’adhésion aux antidépresseurs (10) ;
- qui ne répondent pas ni aux traitements pharmacologiques ni aux interventions psychologiques (7, 15, 115).

La psychothérapie interpersonnelle est recommandée en seconde ligne de traitement en phase de maintien (prévention des récidives) (112, 136) et en première ligne (6, 12).

La psychothérapie interpersonnelle individuelle obtient des bénéfices similaires aux autres traitements dans la dépression durant la grossesse et en post-partum et chez le sujet âgé (7).

La durée d’une psychothérapie interpersonnelle varie entre 12 et 20 séances réparties sur 3 ou 4 mois (7, 15, 16).

Dans le cas d’une dépression sévère, il faut envisager 2 séances par semaine pendant les 2 à 3 premières semaines de traitement (2, 3).

L’évaluation de la réponse des patients à la psychothérapie nécessite un suivi régulier (56) dont un suivi hebdomadaire durant les 4 premières semaines, puis selon les symptômes du patient (93).

1.4.3 Les thérapies systémiques dont familiales

► Introduction[3]

L’approche systémique de la dépression

La dépression est une maladie fréquente, sévère, et qui peut être récurrente.

Elle engendre une souffrance individuelle, mais également a un impact important sur l’environnement du sujet.

A contrario, l’environnement dans lequel évolue le sujet peut avoir une influence sur l’apparition et le maintien des symptômes dépressifs.

L’approche biomédicale de la dépression n’est pas toujours satisfaisante (absence de réponse ou réponse incomplète aux antidépresseurs, rechutes à l’arrêt du traitement). De plus, elle

[3] Cette introduction a été rédigée par le Pr Albert Ouazana, membre du groupe de travail

maintient le patient dans une position passive, attribuant sa guérison à une solution extérieure (le médicament), sans acquérir de confiance en ses propres capacités de guérison.

Une approche thérapeutique associant traitement antidépresseur et psychothérapie est donc souvent nécessaire.

Les psychothérapies systémiques, centrée sur le contexte et les interactions constituent une modélisation alternative qui peut s'avérer très pertinente en seconde intention dans la prise en charge de la dépression, notamment d'évolution chronique.

Jusque dans les années 50, les écoles de psychothérapie considéraient les problèmes de santé mentale comme le résultat d'une pathologie individuelle.

L'école de Palo Alto (Don Jackson, Bateson, Satir, Watzlawick) s'appuyant sur l'approche systémique, a créé une rupture épistémologique et a ainsi débouché sur une grille de lecture innovante : les déterminismes du comportement humain se situent dans les interactions entre l'individu et son milieu (147-151).

Selon ce modèle, une difficulté devient un problème (un symptôme) lorsqu'elle a été mal gérée, lorsque les efforts délibérés du patient et de son entourage pour résoudre la difficulté conduisent involontairement à maintenir et à exacerber le comportement problématique : « le problème, c'est la solution ».

La psychothérapie systémique vise à interrompre ces processus récurrents, selon le principe de causalité circulaire : « quelles sont les relations rétroactives qui précipitent ou perpétuent le problème ? ».

La définition de la dépression selon l'école de Palo Alto diffère de la conception psychiatrique traditionnelle aux critères normatifs.

Confronté à une difficulté initiale (humeur passagère), le futur patient l'interprète comme un problème et va essayer de la corriger (« sois heureux, tu ne dois pas être déprimé »). Si ses efforts s'avèrent infructueux, et qu'il persiste malgré tout dans ses tentatives de résolution, le symptôme s'exacerbe, et devient un tableau dépressif avéré.

L'entourage quant à lui tente de rassurer, soutenir, stimuler, et conseiller le patient face à la détresse perçue. Il se développe un processus d'escalade relationnel symétrique (plus le patient montre qu'il est en incapacité de faire les choses, plus son entourage le stimule), qui exacerbe les symptômes dépressifs.

Au fil du temps, l'absence d'efficacité de ces efforts suscite chez l'entourage de l'hostilité et un sentiment d'impuissance. Mais pris par la culpabilité, il persiste dans son attitude, en communiquant impatience et rejet.

Méthodologie de la psychothérapie systémique dans la dépression

Un préalable indispensable est d'établir une relation thérapeutique de confiance, souvent en maniant la position basse, afin d'instaurer une relation de coopération et non d'autorité. Il s'agit de comprendre la vision du monde du patient, de reconnaitre sa souffrance et le bien fondé de celle-ci, et de suivre le rythme du patient.

Cette relation mise en place permet ensuite d'explorer les différentes facettes du problème et son contexte d'apparition, et d'analyser les différentes solutions tentées par le patient et son entourage, et notamment celles qui ont échoué.

Il est nécessaire également d'identifier les ressources du système (membres de la famille concernés et motivés au changement).

Ce travail préliminaire permettra de définir avec le patient un objectif minimal et réaliste : « le plus petit changement possible » afin de le rendre plus accessible et d'éviter les buts utopiques.

Le thérapeute utilisera différents outils tels que le recadrage (manœuvre thérapeutique visant à modifier le cadre conceptuel et/ou émotionnel d'une situation, ou le point de vue en fonction duquel elle est vécue) et les prescriptions de tâches à effectuer entre les séances. Ces prescriptions utilisent la logique paradoxale, et ont pour but de provoquer de nouvelles expériences émotionnelles qui modifient les représentations (vision du monde moins douloureuse). Elles permettent ainsi d'adopter un positionnement plus efficace pour gérer les crises et résoudre les problèmes.

Avec l'entourage, l'objectif est de l'amener à interrompre ses tentatives de solution inefficaces. On peut utiliser le recadrage (connoter de façon positive la position dépressive), et des prescriptions paradoxales (stratégie de désengagement progressif dans leur relation de soutien)

Il s'agit de faire apparaître petit à petit des changements, d'abord minimes, qui permettent l'amorce d'un cercle vertueux vers la résolution des symptômes.

Parfois, la résolution de la situation dépressive met à jour d'autres difficultés (problèmes de couple, trouble anxieux sous-jacent), qui pourront nécessiter une prise en charge ultérieure.

► Recommandations

Pour répondre à cette question, 6 recommandations ont été sélectionnées :

- de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2016 (5) ;
- du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) en 2011 (88) ;
- du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) en 2010 (116) ;
- de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2010 (4) ;
- du *Department of Veterans Affairs* (DVA) en 2009 (7) ;
- de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) en 2008 (117).

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5) ne mentionnent pas en 2016 les thérapies systémiques familiales parmis les psychothérapies qui ont des preuves d'efficacité pour la réduction des symptomes dépressifs.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (88) indiquent en 2011 que la thérapie de couple est efficace et doit être considérée pour les patients qui ont des problèmes de conjugaux (recommandation de grade A, niveau 1+)

Les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (116) indiquent en 2010 que les preuves sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur les thérapies familiales.

L**es recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association*** (APA) (4) indiquent en 2010 que les problèmes de couple et familiaux sont communs dans l'évolution d'une dépression caractérisée, et ils doivent être identifiés et abordés en utilisant une thérapie de couple ou une thérapie familiale lorsqu'elles sont indiquées (recommandation de grade II).

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7) indiquent en 2009 : la thérapie focalisée sur le couple est une option de traitement d'une depression caractérisée si au moins un des conjoints a une depression caractérisée et des problèmes conjugaux (recommendation de grade C).

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (117) indiquent en 2008 :

Dans la dépression caractérisée il y a des preuves d'une efficacité attribuable à la thérapie cognitivo-comportementale (niveau de preuve I), la thérapie comportementale /activité

programmée (niveau de preuve I), la psychothérapie interpersonnelle (niveau de preuve I) et l'activité physique supervisée de haute intensité (niveau de preuve I/II).

Un bénéfice spécifique n'a pas été démontré pour la thérapie de couple (niveau de preuve II), la thérapie de résolution de problèmes (niveau de preuve I), la psychothérapie brève (niveau de preuve II), le *counselling* (niveau de preuve I) et les techniques d'auto-aide telles que la thérapie cognitivo-comportementale informatisée et les guides d'auto aide (niveau de preuve I/II).

1.4.4 Les psychothérapies psychodynamiques ou d'inspiration psychanalytique

► Introduction[4,5]

Les fondements psychanalytiques des psychothérapies psychodynamiques

Les psychothérapies psychodynamiques se réfèrent aux différents modèles du psychisme issus des théories psychanalytiques (152-162).

Ces concepts intègrent l'existence d'un déterminisme inconscient autour de la psychogenèse. Il s'agit des représentations imaginaires du sujet et de ses affects envers l'autre (l'objet) ayant une importance dans la structuration de son psychisme précoce et dans la spécificité des relations objectales qui constituera son histoire.

Elles intègrent ainsi une théorie du conflit entre instances psychiques : agencement des affects et des désirs opposés, par l'organisation de mécanismes de défense et la nature des relations d'objet. Ces formations de l'inconscient constituent un compromis dynamique plus ou moins stable selon les structures des sujets facilitant l'émergence des différents symptômes.

La dépression résulte d'un état complexe de perte imaginaire ou de confrontation à une situation particulièrement déstructurant qui fait violence au sujet.

Les mécanismes de défense habituels ne restent plus opérants pour contenir alors l'envahissement par des affects de tristesse. L'inhibition psychique submerge toutes les fonctions psychiques et neurophysiologiques produisant l'implication de mécanismes profonds de ralentissement moteur. Les capacités adaptatives du sujet sont épuisées précipitant l'émergence de l'autodépréciation, des sentiments de culpabilité et de la perte de l'élan vital.

Les différences cliniques entre l'état de deuil et la mélancolie ont constitué le modèle fondamental pour la compréhension psychopathologique de la dépression. Si dans le premier cas, le travail du deuil est lié à la perte d'un objet aimé, dans les cas de la mélancolie cet objet est investi de manière narcissique et ambivalente, devenant le dépositaire des affects agressifs.

Les attaques qui visent l'objet, provoquant sa dés-idéalisation, vont générer en retour de l'angoisse ou de la culpabilité.

La défaillance des mécanismes de défense détourne l'agressivité contre l'objet pour la retourner contre le propre Moi du sujet. L'ambivalence affective (amour-haine) pour l'objet perdu est incorporée dans le Moi et donne lieu à un fort sentiment de culpabilité qui marquera par son empreinte les symptômes mélancoliques.

Ainsi, la souffrance et la douleur mélancoliques deviennent une maladie de la haine de soi : selon l'adage freudien « l'ombre de l'objet retombe sur le Moi ».

Dans un second modèle métapsychologique, connu comme la seconde topique, Freud va introduire le conflit entre instances psychiques et la notion de pulsion de mort, à l'origine des déliaisons psychiques.

[4] Cette introduction a été rédigée par le Dr Georges Fischman (co-président du groupe de travail).

[5] Un autre texte, rédigé par le Dr Georges Fischman, n'a pas obtenu le consensus du groupe de travail et figure en annexe7 : « Recherches empiriques et évaluation des résultats des psychothérapies ».

Enfin, les effets d'un « au-delà du principe du plaisir » de cette pulsion destructrice ouvrent à la notion de jouissance dans l'érotisation de l'agressivité contre soi qui fait lien avec la dimension-parfois suicidaire- du masochisme.

A partir d'une autre théorisation déjà classique, issue de la psychanalyse kleinienne des enfants, la dépression résulte de la réactualisation inconsciente de deux positions psychiques intriquées dans l'évolution psychique.

Dans la première phase ou « position schizo-paranoïde », il existe une indifférenciation entre le moi du nourrisson et la perception de l'autre, réduit à un objet partiel et narcissique (le sein). Dans cette position, l'objet partiel, source de satisfaction et de plaisir sera à l'origine de l'introjection des affects protecteurs et structurants ou au contraire, de destructivité projetée en tant qu'objet de frustration et de manque.

Dans la deuxième position, ou « position dépressive », les attaques propres à la position précédente produiront un vécu de culpabilité, faisant craindre la perte de cet objet narcissique. La capacité de représenter l'autre comme objet extérieur à soi permettra des lors d'assumer ses propres affects d'ambivalence (amour-agressivité,) pour l'objet et accéder à la reconnaissance de l'autre en tant que sujet.

La clinique de la dépression actualise l'emprise du sujet entre ces deux positions au travers des mouvements affectifs profondément destructurants.

Objectifs et processus des techniques psychodynamiques

Il est important de bien comprendre la distinction entre la dite *cure psychanalytique «* classique » et *les psychothérapies psychodynamiques* ou de *référence analytique*.

La ***cure analytique*** est classiquement définie par un processus interprétatif facilitant l'émergence des conflits infantiles actualisés par la parole. Ces éléments fondamentaux doivent permettre l'analyse des résistances, des mécanismes de défense et des phénomènes de répétition.

Pour les ***psychothérapies psychodynamiques*** il s'agira d'adapter les interventions aux capacités psychiques du patient. Il sera nécessaire de privilégier la dimension intersubjective dans l'actualité des relations vécues. Le psychothérapeute doit alors opérer dans un continuum, entre éléments expressifs et interventions de soutien.

Les indications dépendent de la psychodynamique propre au patient, de ses capacités d'expression de conflits, de son aptitude à contrôler des débordements émotionnels ainsi que de contenir des représentations régressives ou des souvenirs traumatiques.

La participation du praticien est ici interactive. Les interventions visent à renforcer les défenses psychiques défaillantes plutôt qu'à favoriser un fonctionnement psychique régressif.

Le travail psychothérapeutique doit aider le patient à prendre conscience, dès que son état le rend possible, des conflits psychiques ayant joué un rôle dans ses événements de vie et dans le développement de l'épisode dépressif. Ceci ouvrira progressivement à une meilleure compréhension des enjeux affectifs impliqués dans la répétition de scènes infantiles dans ses relations interpersonnelles.

Il faudra alors aider le patient à déceler l'origine de la connotation destructrice de son idéal d'omnipotence et à prendre conscience de ses blessures narcissiques. Dans certains cas on devra élaborer l'agressivité masquée derrière les plaintes et déceler les deuils inconscients incomplètement élaborés. Dans d'autres, il s'agira de dévoiler les traits narcissiques occultés par les pensées péjoratives d'autodépréciation ou d'expliquer les éventuelles conduites d'échec par la mise en acte d'identifications inconscientes.

Enfin, une fois que l'évolution du patient aura permis de récupérer un fonctionnement psychique satisfaisant, les premiers objectifs de la thérapie seront atteints. La prolongation de la

psychothérapie ouvrira à une nouvelle réflexion autour de l’attente d’approfondissement et de la consolidation du travail analytique.

► Recommandations

Pour répondre à la question, les recommandations suivantes ont été sélectionnées :

- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2016 (163) ;
- les recommandations canadiennes du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) de 2008 et du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) de 2013 (16, 113) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations allemandes de Härter *et al.* de 2010 (93) ;
- les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) de 2010 (116) ;
- les recommandations nord américaines de l’*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* de 2009 (NICE) (2) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 et 2016 (7, 118) ;
- les recommandations de Malhi *et al.* de 2009 (12) ;
- les recommandations brésiliennes de la *Brazilian Medical Association* (BMA) de 2009 (92) ;
- les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14).

Les psychothérapies psychodynamiques ne sont pas citées dans les psychothérapies indiquées dans le traitement de la dépression par les recommandations suivantes :

- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) : il est noté dans l’argumentaire que des bénéfices spécifiques n’ont pas été démontrés dans le traitement de la dépression pour la psychothérapie psychodynamique de court terme (preuve de niveau II) ;
- les recommandations canadiennes de l’Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) de 2012 (115) ;
- les recommandations nord américaines de l’*University of Michigan Health System* (UMHS) de 2011 (56) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8).

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (163).
Les recommandations du CANMAT de 2016 indiquent que :

- les psychothérapies psychodynamiques de court terme sont recommandées en deuxième intention en phase aigue de traitement des épisodes dépressifs (recommandation de niveau 2) ;
- les psychothérapies psychodynamiques de long terme sont recommandées en troisième intention en phase aigue de traitement des épisodes dépressifs (recommandation de niveau 3).

Les recommandations canadiennes du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) **et du *Guidelines and Protocols Advisory Committee*** (GPAC) (16, 113).

Ces recommandations de 2008 actualisées en 2013 indiquent que les psychothérapies psychodynamiques de court terme sont efficaces dans la dépression, mais elles ne figurent pas dans les psychothérapies recommandées en première intention.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11).

Ces recommandations indiquent en 2012 qu'une psychothérapie psychodynamique de long terme est recommandée pour les sujets déprimés avec des troubles de la personnalité (recommandation de grade A, niveau de preuve 1++).

Les recommandations allemandes de Härter *et al.* (93).

Ces recommandations indiquent en 2010 qu'une psychothérapie (dont la psychothérapie psychodynamique de courte durée) doit être proposée pour traiter des épisodes dépressifs légers à modérés (recommandation de grade A, niveau de preuve Ia).

Les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (116).

Ces recommandations de 2010 indiquent que la psychothérapie psychodynamique de court terme est une option de traitement recommandée pour les personnes ayant une dépression (recommandation de grade B).

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4).

Ces recommandations de 2010 indiquent que la psychothérapie psychodynamique est recommandée comme traitement initial des troubles dépressifs légers à modérés (recommandation de catégorie II).

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2).

Ces recommandations indiquent en 2009 que pour les sujets ayant une dépression légère à modérée ne souhaitant ni un antidépresseur, ni une TCC, ni une psychothérapie interpersonnelle une psychothérapie psychodynamique de court terme est envisageable : 16 à 20 séances sur 4 à 6 mois. Il convient de discuter avec le sujet sur les incertitudes d'efficacité de cette thérapie dans le traitement de la dépression.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7, 118).

Ces recommandations de 2009 indiquent que la psychothérapie psychodynamique peut être envisagée pour réduire les symptômes dépressifs en cas de dépression légère à modérée chez l'adulte, selon la préférence du patient et la présence de comorbidités complexes (recommandation de grade C).

Dans l'actualisation des recommandations de 2016 (118), il est noté qu'une psychothérapie psychodynamique de court terme est une option de traitement pour les sujets avec une dépression légère à modérée refusant un traitement pharmacologique et refusant ou ne pouvant accéder à une psychothérapie de première intention (thérapie d'acceptation et d'engagement ; thérapie comportementale / activation comportementale ; TCC ; psychothérapie interpersonnelle ; thérapie cognitive basée sur la pleine conscience ; thérapie de résolution de problème) (recommandation de faible niveau).

Les recommandations de Malhi *et al.* (12).

Ces recommandations indiquent en 2009 que la psychothérapie psychodynamique de court terme est recommandée en phase aigue de traitement d'un épisode dépressif (recommandation de niveau II).

Les recommandations brésiliennes de la *Brazilian Medical Association* (BMA) (92).

Ces recommandations de 2009 indiquent que la psychothérapie psychodynamique de court terme fait partie des psychothérapies ayant montré des preuves d'efficacité dans le traitement aigu des dépressions légères à modérées.

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14).

Ces recommandations indiquent en 2007 d'envisager une psychothérapie psychodynamique de court terme chez les sujets déprimés ayant des comorbidités complexes (recommandation de grade C).

► Revues systématiques *Cochrane*.

Aucune revue systématique *Cochrane* portant sur les psychothérapies psychodynamiques n'a été identifiée.

► Méta-analyses

Pour répondre à la question, la méta-analyse suivante a été sélectionnée :
Méta-analyse de Driessen *et al.* de 2015 (143).

Les méta-analyses suivantes n'ont pas été sélectionnées :

- La méta-analyse de de Maat *et al.* (164) n'a pas été sélectionnée car seules 3 études totalisant 313 sujets sont incluses dans cette méta-analyse.
- La méta-analyse de Jakobsen *et al.* (142) n'a pas été retenue car elle ne comporte que 6 études : 5 sur la psychothérapie interpersonnelle qui sont citées dans la méta-analyse de Cuijpers *et al.* (139) et 1 sur la PPCT citée dans la méta-analyse de Driessen *et al.* (143).
- La méta-analyse de Jakobsen *et al.* (165) n'a pas été retenue car elle ne cite qu'une seule étude sur la PPCT qui est déjà citée dans la méta-analyse de Driessen *et al.* (143).

Une étude coût-efficacité de Maljanen *et al.* (166) n'a pas été retenue car 101 sujets seulement sous PPCT et nombreuses comorbidités psychiatriques (ex : des troubles anxieux dans 1 cas sur 2, troubles de la personnalité dans 25% des cas...).

La méta-analyse de Driessen *et al.* de 2015 (143) a pour objectif d'examiner l'efficacité de la psychothérapie psychodynamique de court terme (PPCT).

Méthode de la méta-analyse :
La stratégie de recherche documentaire est la suivante :

- Consultation des bases électroniques PubMed, PsychINFO, Embase.com, Web of Science (SSCI) et *Cochrane's Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (période de recherche : publications antérieures à Mars 2014) ;
- Consultation des bases de littérature « grise » : GLIN et UMI ;
- Consultation du registre des études prospectives sur le site controlled-trials.com ;
- Consultation des études sur les traitements psychologiques de la dépression sur le site www.psychotherapyrcts.org ;
- Intégration d'études connues par les auteurs ;
- Interrogation par email des chercheurs dans le domaine de la thérapie psychodynamique.

Les auteurs sélectionnent des études rapportant des résultats avec mesures standardisées chez des sujets adultes souffrant de dépression traités par PPCT, sans restriction de langue.

Les études sélectionnées sont celles pour lesquelles la PPCT :

- Est basée sur les pratiques et théories psychoanalytiques ;
- Est limitée dans le temps dès le début de la psychothérapie ;

- Est pratiquée par des techniques verbales.

Les études exclues sont :

- Les études évaluant l'efficacité de la psychothérapie interpersonnelle, non considérée comme une psychothérapie psychodynamique par les auteurs ;
- Les études ayant inclus moins de 10 sujets ;
- Les études de cas.

La sélection des études et l'extraction des données sont réalisées par plusieurs auteurs indépendamment.

Les auteurs conduisent différentes méta-analyses :

- Pour toutes les études :
  - Changement avant / après traitement PPCT ;
  - Changement après traitement PPCT / phase de suivi < 6 mois ;
  - Changement après traitement PPCT / phase de suivi > 6 mois.
- Pour les études randomisées :
  - PPCT versus contrôle (après traitement) ;
  - PPTC versus autres psychothérapies (après traitement) ;
  - PPTC versus autres psychothérapies (phase de suivi) ;
  - PPTC versus antidépresseur (après traitement) ;
  - PPTC + antidépresseur versus autre psychothérapie + antidépresseur (après traitement) ;
  - PPTC + antidépresseur versus autre psychothérapie + antidépresseur (phase de suivi).

Pour l'analyse, la taille d'effet est calculée (d de Cohen) pour toutes les comparaisons. Les seuils d'interprétation choisis sont les suivants :

- d < 0,32 représente une petite différence entre les interventions ;
- 0,33 < d < 0,55 représente une différence modérée entre les interventions ;
- 0,56 < d < 1,20 représente une grande différence entre les interventions.

L'hétérogénéité est évaluée par la valeur statistique I^2 (0 % : pas d'hétérogénéité ; 25 % : faible hétérogénéité ; 50 % : hétérogénéité modérée ; 75 % : hétérogénéité élevée).

Les scores de dépression dans les études sont déterminés par les échelles HDRS et BDI.

Résultats

54 études sont incluses dans cette méta-analyse, soit un total de 3 946 sujets.

Le pourcentage de femmes traitées par PPCT varie de 42,2 à 100 % (moyenne : 74,7 %).

L'âge moyen des sujets dans les groupes PPCT varie de 21,5 à 69 ans (moyenne : 40,1 ans).

Dans la majorité des études (n=43 ; 79,6 %), la PPCT est pratiquée de façon individuelle. Dans 9 études, la PPCT est pratiquée en groupe, et dans 2 études la PPCT est faite en ligne.

Le nombre moyen de séances de PPCT est de 18 [3-80].

29 études (53,7 %) rapportent des évaluations en phase de suivi, variant de 2 semaines à 4,6 ans après le traitement.

Les types d'études sont :

- 33 études randomisées (61,1 %) ;

- 4 études comparatives non randomisées (7,4 %) ;
- 17 études naturalistes non comparatives (31,5 %).
- L'utilisation d'antidépresseur n'est pas permise dans 15 études (27,8 %), alors qu'elle est autorisée ou non renseignée dans 39 études (72,2 %).

Les évaluations sont réalisées sans connaissance du traitement assigné dans 13 études (24,1 %) ; les 41 autres études n'incluent pas d'évaluations objectives ou ne renseignent pas ce point.

Une analyse en intention de traiter est réalisée dans 20 études (37 %).

Les résultats sont présentés dans le tableau 46 ci-dessous.

Tableau 46. Résultats de la méta-analyse de Driessen *et al.,* 2015 (143).

Comparaisons étudiées	Nombre d'études	d	IC95 %	I^2	NNT
Toutes études :					
PPCT avant /après traitement	41	**1,15**	**0,98 – 1,31**	79,07	
PPCT après traitement / suivi <6 mois	12	0,13	-0,03 – 0,29	20,10	
PPCT après traitement / suivi >6 mois	14	0,04	-0,08 – 0,17	0,00	
Etudes randomisées uniquement :					
PPCT vs contrôle (liste d'attente / soins habituels / soutien en ligne)	10	**0,61**	**0,33 – 0,88**	53,90	2,99
PPCT (individuelle + en groupe) vs autres psychothérapies (post traitement)	15	**-0,25**	**-0,49 à -0,02**	62,51	7,14
Comparaison *PPCT individuelle uniquement vs* autres psychothérapies (post traitement)	13	-0,14	-0,34 – 0,06		
PPCT vs autres psychothérapies (phase de suivi)	12	-0,08	-0,32 – 0,17	58,30	21,74
Comparaison *PPCT individuelle uniquement* vs autres psychothérapies (phase de suivi)	11	-0,06	-0,31 – 0,19		
PPCT vs antidépresseur (post traitement)	4	0,05	-0,40 – 0,51	73,20	35,71
PPCT + antidépresseur vs autre psychothérapie + antidépresseur (post traitement)	5	0,09	-0,21 – 0,39	45,74	20,00
PPCT + antidépresseur vs autre psychothérapie + antidépresseur (phase de suivi)	3	0,26	-0,46 – 0,97	84,05	6,85

Conclusion

Cette méta-analyse indique que la PPCT est un traitement plus efficace qu'un contrôle sur la réduction des symptômes de la dépression.

Il existe une amélioration significative sur les scores de dépression entre avant et après un traitement par PPCT.

Aucune différence significative sur la mesure des scores de dépression après traitement et en phase de suivi n'est mise en évidence entre la PPCT individuelle et les autres psychothérapies.

► Conclusion d'après les recommandations

Les psychothérapies psychodynamiques de court terme sont recommandées en deuxième intention dans le traitement de la phase aigüe de l'épisode dépressif (12, 16, 113, 116, 163).

Les psychothérapies psychodynamiques sont recommandées pour traiter des épisodes dépressifs légers à modérés (2, 4, 7, 14, 92, 93).

La durée d'une psychothérapie psychodynamique est d'environ 16 à 20 séances sur 4 à 6 mois (2).

Les psychothérapies psychodynamiques de long terme sont recommandées :

- en troisième intention en phase aigüe de traitement des épisodes dépressifs (163) ;
- pour les sujets déprimés avec des troubles de la personnalité (11).

1.5 Activité physique et mode de vie

1.5.1 Programme d'activité physique structuré

► Introduction

18 recommandations dont les plus récentes recommandent l'exercice physique et les exercices supervisés d'intensité élevée :

- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 (7) ;
- les recommandations de Malhi *et al.* de 2009 (12) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) en 2011 (88) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) de 2013 (16) ;
- les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) *Choices* de 2014 (128) ;
- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* de 2009 (NICE) (2) ;
- les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) de 2010 (116) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2008 et 2015 (6, 117) ;
- les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2011 (62) ;

- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) de 2012 (115) ;
- les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) de 2011 (56) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2013 et 2012 (55, 130).

► Les recommandations

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations de 2009 indiquent : il y a de nombreuses preuves disponibles qui démontrent que l'exercice a souvent un effet antidépresseur significatif (B). L'exercice est une stratégie d'autogestion des soins efficace (B).

Envisager d'utiliser l'exercice comme traitement d'appoint aux autres traitements fondés sur des données empiriques particulièrement les médicaments antidépresseurs (A).

Considérer l'exercice en tant que monothérapie pour la dépression seulement s'il existe des contre-indications aux autres traitements empiriques (B).

Les recommandations de Malhi *et al.* (12) indiquent en 2009 : les modifications du mode de vie recommandées incluent notamment l'exercice physique.

L**es recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association*** (APA) (4) indiquent en 2010 de conseiller les patients sur le mode de vie à suivre dont la pratique de l'exercice.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (88) indiquent en 2011 : conseiller le patient sur les changements de mode de vie à produire tels que l'exercice physique et réduire le stress (grade A, niveau 1++).

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11) indiquent en 2012 :

Les évaluations et les conseils suivants doivent être effectués dont conseiller le patient sur les modifications à faire sur son mode de vie tel que pratiquer de l'exercice physique et réduire le stress (grade A, niveau 1++).

Les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) (16) précisent en 2013 : le mode de vie recommandé pour tous les patients avec une dépression dont discuter de l'importance d'un mode de vie tel que la pratique d'un exercice régulier.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (128) sur l'épisode dépressif caractérisé léger à modéré indiquent en 2014 pour les programmes d'activités physiques structurés :

Envisager de proposer un programme structuré d'activités physiques qui comprend trois séances par semaine, pendant dix à quatorze semaines; réalisées en groupe et avec le soutien d'un professionnel compétent.

Les personnes avec une dépression qui sont intéressées par les exercices structurés doivent être orientées vers des exercices conseillés et appropriés et vers des activités proches de leur environnement local.

Lorsque l'on prescrit des exercices, prendre en compte les éléments suivants :

- le désespoir et la fatigue peuvent rendre difficiles les exercices physiques ;

- maintenir une attente réaliste ;
- accentuer les aspects agréables ;
- un but de 30 minutes d'exercice physique 3 à 5 jours par semaine est recommandé ;
- encourager l'adhésion du patient.
- Envisager d'utiliser le questionnaire de préparation à l'activité physique (PAR-Q) comme outil validé permettant de vérifier si les patients nécessitent un dépistage avant de démarrer un exercice programmé structuré.

Les patients doivent être informés des facteurs qui peuvent améliorer leurs motivations.

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5) citent en 2016 le programme structuré d'activités physiques dans les autres interventions de faible intensité à envisager pour la dépression.

Il existe un certain nombre de preuves qui suggère que l'exercice est un outil utile pour traiter les symptômes de la dépression caractérisée. L'exercice physique a démontré une efficacité lors de son utilisation aussi bien en monothérapie qu'en traitement d'appoint dans la dépression modérée.

Quand on prescrit de l'exercice physique à un patient en monothérapie ou en traitement d'appoint à un médicament ou à une psychothérapie des mises en garde s'imposent :

Les exercices pratiqués en anaérobie ne sont pas plus efficaces que les exercices pratiqués en résistance ;

L'effet de taille le plus important a été observé pour les exercices pratiqués durant 13 à 36 séances ;

La dépense totale en calories peut être plus importante que la fréquence des exercices;

L'exercice physique doit être pratiqué de manière continue pour pouvoir obtenir un effet antidépresseur comme pour les médicaments antidépresseurs.

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2) indiquent en 2009 de proposer aux patients des conseils sur l'hygiène du sommeil dont la pratique d'un exercice physique régulier. Ces recommandations indiquent pour les traitements psychosociaux de faible intensité :

Pour les patients avec un seuil persistant de symptômes dépressifs ou une dépression légère à modérée, envisager une des interventions psychosociales de faible intensité suivantes selon la préférence du patient :

- une auto-aide individuelle guidée et basée sur les principes de la thérapie cognitivo comportementale ;
- une thérapie cognitivo comportementale informatisée ;
- un programme structuré d'activité physique en groupe.

Les programmes d'activités physiques structurées pour les patients avec une dépression légère à modérée, doivent être pratiqués en groupe avec le soutien de professionnels compétents consistant en général à 3 séances par semaine de durée modérée (45 minutes à une heure) durant 10 à 14 semaines (en moyenne 12 semaines).

Les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (116) indiquent en 2010 :

L'exercice structuré peut être considéré comme un traitement optionnel pour les patients avec une dépression (recommandation B)

Les personnes qui sont intéressées pour utiliser un exercice structuré comme type d'intervention doivent être dirigés vers des d'exercices appropriés et des activités conseillées dans leur environnement proche qui correspondent aux types d'exercices que les patients apprécient.

Ces exercices peuvent inclure une variété d'exercices provenant de sources locales par exemple : piscines locales, cours de gymnastiques locaux, groupes de marches volontaires.

En cas de doute les personnes doivent être adressées à leur médecin traitant pour un examen clinique cardiovasculaire ou un examen général.

Les patients doivent être informés des facteurs qui peuvent améliorer et aider le maintien de leur motivation. Par exemple ce qui peut augmenter leur satisfaction :

- le fait d'avoir des buts réalistes peut permettre aux personnes de suivre leur progrès.
- faire des exercices en groupe,
- suivre des cours d'activité physiques ou pratiquer des activités physiques avec des amis.

L'exercice fait partie d'un sous ensemble de l'activité physique qui correspond à n'importe lequel des mouvements du corps qui résultent en une dépense d'énergie qui augmente au-dessus d'un seuil de repos et qui inclue les activités quotidiennes, les tâches domestiques, le jardinage et la marche.

L'exercice structuré est un exercice de 30 à 40 minutes qui se déroule 3 fois ou plus par semaine et qui dépense une énergie de 70 % à 80 % de la fréquence cardiaque de réserve. Ce qui équivaut à la dose recommandée en santé publique de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée réparties sur la plupart des jours de la semaine.

Marcher à un niveau d'intensité modérée avec un léger essoufflement, la plupart des jours de la semaine peut atteindre ce niveau d'effort.

La fréquence cardiaque de réserve est un terme utilisé pour décrire la différence entre la fréquence cardiaque maximale mesurée ou prédictive et la fréquence cardiaque de repos.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6, 117) indiquent en 2008 et 2015.

L'exercice supervisé d'intensité élevée :

- ne constitue pas un traitement de première intention pour la dépression caractérisée (niveau de preuve D) ;
- peut être considéré comme un complément des autres traitements de la dépression (niveau de preuve (C).

Dans la dépression caractérisée il existe des éléments de preuve qui montrent une efficacité attribuable à la technique spécifique de la thérapie cognitivo-comportementale (niveau de preuve I), l'activation comportementale (niveau de preuve I), la psychothérapie interpersonnelle, (niveau de preuve I) et les exercices supervisés à intensité élevé (niveau de preuve I/II).

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (62) indiquent en 2011 :

Pour les patients ayant une dépression modérée à sévère si ces options sont disponibles, envisager les traitements d'appoint suivants : programme d'activité physique structuré, apprentissage de la relaxation, ou thérapie par résolution de problèmes.

Organiser une activité physique de durée moyenne (45 minutes, par exemple) 3 fois par semaine. Examiner avec la personne quel type d'activité physique lui semble le plus attrayant et le soutenir dans l'augmentation progressive de la quantité d'activité qu'il pratique, en partant, par exemple, de 5 minutes d'activité.

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15) citent en 2012 le programme structuré d'activités physiques dans les autres interventions de faible intensité à envisager pour la dépression.

Le programme structuré d'activités physiques peut :

- être réalisé, de préférence en groupe, avec le soutien d'un professionnel compétent;
- comprendre habituellement trois séances par semaine, d'une durée moyenne de 45 minutes à 1 heure, pendant dix à quatorze semaines.

Les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) (115).

Elles citent en 2012 l'exercice comme thérapie d'appoint en complément d'un traitement par antidépresseur ou par psychothérapie pour traiter les symptômes de la dépression (niveau de preuve B)

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56) indiquent en 2011 : le traitement des tous les patients diagnostiqués avec un épisode dépressif caractérisé doit inclure l'éducation du patient et la pratique d'exercices physiques (plusieurs petites études cliniques contrôlées montrent que la pratique d'un exercice régulier (2 à 3 fois par semaine effectuée en aérobie ou en anaérobie) est plus efficace sur le soulagement des symptômes dépressifs qu'une absence de traitements.

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10)

La WFSBP indique en 2013 que l'entrainement à l'exercice physique peut être utilisé comme un complément aux antidépresseurs pour les patients avec une dépression légère à modérée.

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (55, 130) citent en 2012 et 2013 pour l'activité physique appropriée

Les données montrent que l'activité physique pratiquée à un niveau cohérent avec les recommandations en santé publique, est un outil efficace pour soulager les symptômes de la dépression (niveau de preuve élevée). Il a été démontré que l'exercice fonctionne aussi bien utilisé lorsqu'il est utilisé en monothérapie ou en complément de médicaments dans la dépression modérée (niveau de preuve élevée).

Lorsque l'on prescrit de l'exercice physique seul ou en association à un médicament ou à une psychothérapie, on doit prendre en compte la complexité et la situation particulière du patient.

Lorsque l'on prescrit des exercices des mises en garde s'appliquent :

- Anticiper les barrières : le désespoir et la fatigue peuvent rendre la pratique d'un exercice physique difficile.
- Maintenir un niveau d'attente réaliste. Certains patients sont fragiles et peuvent ressentir de la culpabilité ou de la honte s'ils n'arrivent pas à effectuer le programme d'activité physique prescrit.
- Présenter un programme réalisable. Marcher seul ou avec un groupe constitue souvent une bonne option.
- Accentuer les aspects agréables de l'exercice. Le choix de l'exercice doit être guidé par les préférences du patient. L'exercice doit être agréable.
- Encourager l'adhésion. Un effet antidépresseur supérieur est observé lorsque que l'entrainement se poursuit au-delà de 16 semaines chez les adultes en bonne santé.

Un objectif de 30 minutes d'exercice aérobiques d'intensité modérée, pratiqués 3 à 5 jours par semaine est recommandé pour les adultes.

► Conclusion d'après les recommandations

L'exercice fait partie d'un sous ensemble de l'activité physique qui correspond à n'importe lequel des mouvements du corps qui résultent en une dépense d'énergie qui augmente au-dessus d'un seuil de repos et qui inclue les activités quotidiennes, les tâches domestiques, le jardinage et la marche.

Selon de très nombreuses recommandations l'exercice physique est recommandé comme traitement d'appoint aux traitements par psychothérapie ou par antidépresseurs pour l'épisode caractérisé dépressif caractérisé.

L'exercice structuré est un exercice de 30 à 40 minutes qui se déroule 3 fois ou plus par semaine et qui dépense une énergie de 70 % à 80 % de la fréquence cardiaque de réserve , ce qui équivaut à la dose recommandée en santé publique de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée réparties sur la plupart des jours de la semaine. Marcher à un niveau d'intensité modérée avec un léger essoufflement, la plupart des jours de la semaine peut atteindre ce niveau d'effort.

La fréquence cardiaque de réserve est un terme utilisé pour décrire la différence entre la fréquence cardiaque maximale mesurée ou prédictive et la fréquence cardiaque de repos.

Les programmes d'activités physiques structurés sont recommandés :

- comme traitement d'appoint de l'épisode dépressif caractérisé (5, 56, 62, 115) ;
- comme traitement d'appoint de l'épisode caractérisé dépressif léger à modéré (2, 5, 6, 10, 15, 55, 116, 117, 128, 130) ;
- comme traitement en monothérapie dans l'épisode caractérisé dépressif léger à modéré (2, 5, 55, 128, 130).

Lorsque l'on prescrit des exercices d'activité physique structurée, il est recommandé de prendre en compte les facteurs qui peuvent améliorer et aider le maintien de la motivation des patients, par exemple :

- Marcher seul ou avec un groupe constitue souvent une bonne option. Faire des exercices en groupe, suivre des cours d'activité physiques ou pratiquer des activités physiques avec des amis peut augmenter la satisfaction des patients.
- Proposer des activités se déroulant dans un cadre proche des patients : piscine, cours de sport, groupe de marche encadré par des professionnels compétents.
- Accentuer les aspects agréables de l'exercice. Le choix de l'exercice doit être guidé par les préférences du patient. L'exercice doit être agréable.
- Présenter un programme réalisable. Le fait d'avoir des buts réalistes peut permettre aux personnes de suivre leur progrès.
- Maintenir un niveau d'attente réaliste. Certains patients sont fragiles et peuvent ressentir de la culpabilité ou de la honte s'ils n'arrivent pas à effectuer le programme d'activité physique prescrit.
- Anticiper les barrières. Le désespoir et la fatigue peuvent rendre la pratique d'un exercice physique difficile.
- Un objectif de 30 minutes d'exercices à 45 minutes (15, 62) d'intensité modérée, pratiqués 3 à 5 jours par semaine est recommandé (2, 5, 10, 56, 62, 128) ;
- Encourager l'adhésion. La durée recommandée pour observer un effet des exercices se poursuit au-delà de 16 semaines chez les adultes en bonne santé (5, 55, 128, 130).

1.5.2 Mode de vie

► Introduction

Pour répondre à cette question sur le mode de vie les recommandations suivantes ont été sélectionnées :

- les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2011 (62) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* de 2009 (NICE) (2) ;
- les recommandations de Malhi *et al.* de 2009 (12) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) de 2010 (116) ;
- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2011 et 2012 (11, 88) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2015 (167) ;
- les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) *Choices* de 2014 pour la dépression légère à modéré (128) ;
- les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) de 2013 (16) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 (7) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8).

► Les recommandations

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (62) insistent en 2011 sur les points suivants :

- l'importance de poursuivre, dans la mesure du possible, les activités que l'on trouvait habituellement intéressantes ou plaisantes, que ces activités apparaissent aujourd'hui intéressantes et plaisantes ou non ;
- l'importance de s'efforcer de maintenir un cycle de sommeil régulier (c'est-à-dire se coucher à la même heure chaque nuit, avoir la même quantité de sommeil qu'auparavant, éviter de trop dormir) ;
- le bénéfice de pratiquer, autant que possible, une activité physique régulière ;
- le bénéfice d'avoir, autant que possible, une activité sociale régulière, et notamment une activité sociale collective ;
- chez les personnes âgées, l'importance de continuer à demander de l'aide pour les problèmes de santé physique.

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2) indiquent en 2009 les mesures générales pour le mode de vie :

Si cela s'avère nécessaire proposer aux personnes ayant une dépression des conseils sur une bonne hygiène du sommeil comportant :

- le fait d'établir un rythme de sommeil et de réveil régulier ;
- d'éviter les excès de nourriture, de tabac ou d'alcool avant de s'endormir ;
- de pratiquer un exercice physique régulier ;
- en créant un environnement propre à favoriser le sommeil.

Les recommandations de Malhi *et al.* (12)

Les modifications du mode de vie recommandées en 2009 pour aider le rétablissement du patient incluent :

- l'hygiène du sommeil ;
- exercice régulier ;
- réduction de la consommation de l'alcool du tabac, des drogues illicites ;

- gestion de l'anxiété.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4) indiquent en 2010 :

Encourager les comportements de vie saine tels que l'exercice, une bonne hygiène du sommeil, une bonne alimentation, une diminution de la consommation de tabac, de l'alcool et des autres substances potentiellement délétères.

Les recommandations britanniques du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (116) citent en 2010 :

Proposer des conseils de nature générale sur le mode de vie sain est pertinent dans la prise en charge des patients ayant une dépression.

Les conseils doivent aborder :

- la consommation d'alcool et de drogues ;
- l'alimentation et le comportement alimentaire ;
- le maintien des réseaux sociaux et les activités personnellement significatives ;
- les troubles du sommeil.

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15) indiquent en 2012 de promouvoir et d'expliquer l'importance de saines habitudes de vie :

- encourager la personne à adopter des choix de vie saine, notamment une bonne hygiène du sommeil ;
- la pratique régulière d'activité physique ;
- une consommation d'alcool et de caféine modérée, et, si possible, aucun usage de drogue illicite.

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11, 88) indiquent en 2011 et 2012 :

Conseiller à la personne de changer de mode de vie tel que faire des exercices et de réduire le stress (grade A, niveau 1++).

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (167) indiquent en 2015 :

Faire attention aux facteurs de mode de vie incluant l'arrêt du tabac, faire de l'exercice et un régime qui présentent des intérêts.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (128) pour la dépression légère à modéré indiquent en 2014 :

Aborder les différents aspects du mode de vie dont les conseils pour l'hygiène du sommeil qui comprennent :

- établir un horaire régulier de sommeil et de d'heure de réveil ;
- éviter les excès de nourriture, de tabac ou de prise d'alcool avant le coucher et créer un environnement favorable au sommeil ;
- pratiquer un exercice régulièrement si possible ;
- éviter les mésusages d'alcool et de substances;
- régimes et comportement alimentaires ;
- encourager la personne à suivre une alimentation équilibrée ;
- maintenir des liens sociaux et des activités personnelles enrichissantes.

Les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) (16).

Il est recommandé en 2013 pour la gestion du mode de vie pour tous les patients de discuter de l'importance d'un style de vie sain tels que :

- faire de régulièrement de l'exercice
- avoir un logement adéquat ;
- avoir des repas équilibrés à heures régulières ;
- gérer le stress ;
- pratiquer une activité agréable quotidiennement ;
- éviter le mésusage de substances;
- tenir un carnet journalier de l'humeur.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7) précisent en 2009 :

Envisager 6 à 12 mois de prise en charge pour les patients avec un épisode dépressif léger à modéré caractérisé [B].

Les éléments de la prise en charge des soins peuvent être donnés par téléphone. Ces éléments doivent être donnés à titre individuel par des personnes ayant reçu une formation adaptée disposant d'un ensemble de compétences et doivent comprendre [B] :

- une éducation sur la dépression (maladie, déroulement de la maladie, traitements, durée attendue pour obtenir une réponse au traitement) ;
- des stratégies actives d'adaptation telle que la pratique de l'exercice et la planification d'activités de loisirs.

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8) indiquent en 2008 :

Des ressources utiles incluent l'information sur :

- la pratique d'activité physique;
- un régime ;
- avoir une hygiène du sommeil ;
- la planification d 'activités ;
- la gestion du stress ;
- et éviter la prise d'alcool et de drogues récréatives.

Les patients peuvent être encouragés à intégrer davantage d'activité physique dans leur vie de tous les jours en utilisant toutes formes d'exercices qui leur plaisent.
Une approche qui encourage les patients à identifier et à cultiver leurs propres centres d'intérêts et à construire à partir de leurs propres forces s'adapte bien au paradigme dans lequel la personne est un participant actif de sa propre guérison.
Il n'y a pas à ce jour de niveau de preuve élevée sur le fait qu'un régime soit efficace dans la prise en charge de la dépression. Les patients doivent être encouragés à tenir un carnet journalier afin de les aider à faire un autocontrôle et à revoir les conséquences des modifications du style de vie.

► Conclusion

Les recommandations indiquent chez tous les patients dépressifs d'encourager les patients à adopter un mode de vie sain, portant notamment sur :

- une bonne hygiène du sommeil :
  - le fait d'établir un rythme de sommeil et de réveil régulier (2, 8, 15, 16, 62, 128) ;
  - d'éviter les excès de nourriture, de tabac et d'alcool avant de s'endormir (128) ;
  - créer un environnement propre à favoriser le sommeil (2) ;
- avoir un logement adéquat (16) ;
- tenir un carnet journalier de l'humeur (16) ;

- prendre ses repas à des heures régulières (16) ;
- pratiquer régulièrement une activité physique (2, 7, 15, 16, 62, 88, 128, 167) ;
- avoir une consommation d'alcool modérée (8, 15, 16, 128) ;
- arrêter le tabac (128, 167) ;
- une consommation de caféine modérée (15) ;
- si possible, aucun usage de drogue illicite (8, 15, 16) ;
- chez les personnes âgées, l'importance de continuer à demander de l'aide pour les problèmes de santé physique (62) ;
- disposer de stratégies pour gérer le stress (11, 16, 88) ;
- suivre une alimentation équilibrée (128, 167) ;
- avoir autant que possible une activité sociale régulière, et notamment une activité sociale collective (128) ;
- maintenir des liens sociaux et des activités personnelles enrichissantes (128) ;
- poursuivre, dans la mesure du possible, les activités que l'on trouvait habituellement intéressantes ou plaisantes, que ces activités apparaissent aujourd'hui intéressantes et plaisantes ou non (7, 8, 16, 62, 128).

1.6 Évaluation de la réponse thérapeutique

► Introduction

Pour répondre à cette question ont été sélectionnées 9 recommandations :

- de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) en 2015 (6) ;
- de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2013 (55) ;
- de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
- du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) en 2011 (88) ;
- de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2010 (4) ;
- du *Department of Veterans Affairs* (DVA) en 2009 (7) ;
- du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) en 2008 (113)
- du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) en 2008 (8) ;
- de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en 2006 (Afssaps) (17).

► Les recommandations

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations en 2015 indiquent 3 types d'éléments pour le choix d'un antidépresseur : l'efficacité, la tolérance et d'autres facteurs.

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (55) indiquent en 2013 :

Les objectifs du traitement doivent être d'obtenir une rémission, de réduire la rechute et la récurrence et de retourner au niveau fonctionnel antérieur d'activité et psychosocial.

La rémission est définie par l'absence de symptômes dépressifs ou la présence de symptômes dépressifs minimum tel qu'un score au *Hamilton Depression Rating Scale* <7 ou un score au *Patient Health Questionnaire-9* <5.

La réponse est définie par une réduction des symptômes de 50 % ou plus (mesurée avec une échelle standardisée). La réponse partielle est définie par une réduction des symptômes de 25 à 50 %.

Le délai de réponse et de rémission : Dans l'étude STAR D, des temps plus longs que ceux attendus ont été requis. Pour un tiers de ceux qui ont finalement répondu au traitement, cette réponse est survenue après 6 semaines. Chez ceux qui ont eu une QIDS rémission, dans 50 % des cas cette rémission est survenue après une durée de traitement supérieur ou égale à 6

semaines. Si le médecin généraliste voit une amélioration, continuer de travailler avec ce patient pour augmenter le dosage pour atteindre la rémission. Cela peut prendre jusqu'à trois mois.

Un critère raisonnable pour prolonger le traitement initial : évaluer si le patient a une réduction de la sévérité initiale des symptômes de 25 % ou plus. Faire cette évaluation uniquement à 6 semaines ou après 6 semaines de traitement.

L'amélioration sous psychothérapie est souvent plus lente que sous pharmacothérapie. Une décision concernant l'évolution sous psychothérapie et le besoin de changer ou de potentialiser le traitement peut nécessiter 8 à 10 semaines avant l'évaluation.

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement de la dépression ne doit pas se limiter à la rémission des symptômes (par exemple un score inférieur ou égal à 5 au *Patient Health Questionnaire*), mais doit également prendre en considération le degré de fonctionnement et le bien-être du patient.

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15). Ces recommandations canadiennes en 2012 indiquent :

L'apparition des effets thérapeutiques peut prendre de 2 à 4 semaines et parfois plus.

Le suivi de la réponse au traitement devrait inclure l'utilisation d'une mesure validée, telle que le *Patient Health Questionnaire-9.*

Tableau 47. Action proposée selon le degré d'amélioration d'après les recommandations de l'Institut national de santé publique du Québec, 2012 (15)

Degré d'amélioration	Période	Action
Faible amélioration < 20 % d'amélioration	Après deux semaines	Modifier le traitement, par une augmentation de dose par exemple
Amélioration supérieure à l'amélioration minimale ≥ 20 % d'amélioration	Après quatre à six semaines	Poursuivre le traitement pendant encore deux à quatre semaines avant d'envisager d'autres stratégies
Aucune amélioration	Après une dose optimisée d'antidépresseur	Réévaluer les questions relatives au diagnostic et au traitement

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (88). Ces recommandations indiquent en 2011 :

Envisager l'utilisation des *Clinical Global Impression Scales* pour mesurer la sévérité et l'évaluation sous traitement durant les consultations de suivi.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4). Ces recommandations en ce qui concerne l'évaluation de la réponse et l'adéquation du traitement indiquent en 2010 :

En évaluant l'adéquation d'une intervention thérapeutique il est important d'établir que le traitement ait été administré durant une durée suffisante et à une fréquence suffisante ou dans le cas d'un médicament administré d'une dose suffisante (Recommandation de grade I).

Le début d'un bénéfice d'une psychothérapie tend à être légèrement plus progressif que pour celui d'un traitement médicamenteux, mais aucun traitement ne doit être poursuivi sans modification si il n'y pas d'amélioration symptomatique après 1 mois (Recommandation de grade I).

Généralement, 4 à 8 semaines sont nécessaires avant de conclure que le patient présente une réponse partielle ou qu'il ne présente pas de réponse à un traitement spécifique (Recommandation de grade III).

Tableau 48. Raisons potentielles pour une non réponse au traitement d'après les recommandations de l'*American Psychiatric Association*, 2010 (4).

- Diagnostic imprécis
- Comorbidité, médicale ou psychiatrique ignorée incluant les troubles de l'abus d'une e substance
- Choix inapproprié des interventions thérapeutiques
- Facteurs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques influençant l'action du médicament
- Durée du traitement inadéquate
- Non adhésion au traitement
- Effets secondaires persistent ou mal tolérés
- Facteurs psychosociaux ou psychologiques aggravants
- Formation du thérapeute inadéquate ou mauvaise alliance entre le thérapeute et le patient

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations indiquent en 2009 :

Évaluer les symptômes dépressifs, le statut fonctionnel et le risque suicidaire pour déterminer l'effet du traitement :

Le *Patient Health Questionnaire-9* doit être utilisé pour contrôler ou surveiller la réponse au traitement à 4 à 6 semaines après l'initiation du traitement, après chaque modification du traitement et périodiquement et ce jusqu'à obtenir une rémission complète (recommandation de Grade A).

Chez les patients qui ont une rémission complète, l'évaluation des symptômes doit être maintenue périodiquement pour surveiller la rechute et la récurrence (recommandation de Grade B).

Les patients qui ont des idées suicidaires doivent avoir une évaluation attentive du risque suicidaire (recommandation de Grade A).

Tolérance du traitement :

Évaluer les effets indésirables et la tolérance après chaque modification du traitement en utilisant un entretien clinique, évaluer le fardeau du traitement (par exemple effets secondaires ou indésirables, rendez-vous) après avoir démarré ou modifier le traitement, quand le patient n'adhère pas au traitement, ou quand le patient ne répond pas au traitement.

Les effets indésirables identifiés doivent être pris en charge pour les minimiser ou les alléger.

Adhésion au traitement :

L'adhésion doit être évaluée directement et en routine, en ciblant les raisons de non-adhésion (exemple : effets secondaires, absence d'efficacité, se sentir mieux) (recommandation de Grade B).

Les soignants doivent donner des messages éducatifs simples concernant l'usage des antidépresseurs (exemple : prenez le quotidiennement, comprenez que les effets bénéfices sont progressifs, continuer même quand vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas sans consulter votre médecin et des instructions spécifiques et des commentaires sur les questions ou des préoccupations pour augmenter l'adhésion au traitement dans la phase aigüe de traitement (recommandation de Grade B).

En soins primaires, utiliser la collaboration de personnel soignant (infirmières, travailleurs sociaux, psychologues) et des stratégies du système de santé pour améliorer l'adhésion au traitement au-delà de la phase aigüe. Les stratégies de soins collaboratifs utilisés par les

spécialistes de santé mentale se focalisent sur l'éducation du patient via un suivi /évaluation systématique de visu ou par téléphone pour entrainer l'adhésion du patient, la prévention d'une rechute issues et les stratégies d'autogestion (recommandation de grade B).

Pour les patients qui ont un risque élevé de non-adhésion au traitement, adresser le patient vers une psychothérapie pour augmenter l'adhésion et réduire le risque d'interruption de traitement (recommandation de Grade B).

Les recommandations canadiennes du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) (113). Ces recommandations indiquent en 2008 :

La réponse partielle se définit comme une baisse de 25 à 50 % du score à la *Hamilton Depression Rating Scale*.

La non-réponse se définit comme une baisse < 25 % du score à la *Hamilton Depression Rating Scale*.

La réponse se définir par une baisse > 25 % du score à la *Hamilton Depression Rating Scale*.

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8).

Ces recommandations indiquent en 2008 :

La réponse partielle est une réduction de la sévérité des symptômes d'au moins 25 % à une échelle telle que le *Patient Health Questionnaire-9*.

La réponse est une amélioration significative ou une baisse cliniquement pertinente de la sévérité des symptômes de plus de 50 % à une échelle telle que le *Patient Health Questionnaire-9*.

La rémission est un état dans lequel il reste une symptomatologie minimale ou un score au *Patient Health Questionnaire* inférieur ou égal à 4.

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations indiquent en 2006 :

De manière générale, après 8 semaines de traitement bien conduit :

- un tiers des patients déprimés traités par antidépresseurs ont une réponse complète au traitement avec rémission des symptômes ;
- un tiers ont une réponse partielle ou insuffisante au traitement ;
- et un tiers ne répondent pas au traitement.

En phase aiguë

Les antidépresseurs permettent une régression des symptômes dépressifs tels que la tristesse pathologique, la symptomatologie suicidaire, ou le ralentissement psychomoteur.

Le début de l'amélioration survient dans un délai variable selon les symptômes dépressifs :

- en quelques jours de traitement pour l'anxiété et le sommeil ;
- après 1 à 2 semaines pour le ralentissement psychomoteur et les idées suicidaires ;
- après 2 à 4 semaines pour l'humeur proprement dite. Ainsi, le délai d'action des antidépresseurs est compris entre 2 et 4 semaines. Il ne diffère pas de manière signifiante selon la classe d'antidépresseurs, ou selon la voie d'administration.

Une amélioration précoce, dans les 2 premières semaines de traitement, est prédictive d'une réponse favorable ultérieure. Le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 6 à 8 semaines. Par conséquent, à l'exception des cas où les patients s'aggravent, il est recommandé de ne pas interrompre un traitement antidépresseur en l'absence d'amélioration avant 4 semaines de traitement à posologie efficace (Grade A).

2. Stratégie de traitement selon l'intensité de la dépression et les caractéristiques du patient

2.1 Stratégie de traitement pour l'EDC léger à modéré

Pour répondre à la question, les recommandations suivantes ont été sélectionnées :

- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2016 (163) ;
- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) de 2013 (16) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) de 2012 (115) ;
- les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) de 2011 (56) ;
- les recommandations allemandes de Härter *et al.* de 2010 (93) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 et 2012 (2, 3) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 et 2016 (7, 118) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8) ;
- les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1).

Les recommandations sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 52. Principales recommandations concernant la stratégie de traitement des dépressions d'intensité légère à modérée.

Recommandation	Stratégie de traitement	Grade / niveau de preuve si mentionnés dans les recommandations
Recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), 2016 (163)	Les traitements de première intention des dépressions légères incluent : une psychoéducation, le *self management*, et les traitements psychologiques. Les traitements pharmacologiques peuvent être envisagés dans les dépressions légères selon la préférence du patient, la réponse antérieure à un traitement antidépresseur, ou le manque de réponse à une intervention non pharmacologique.	

Recommandation	Stratégie de traitement	Grade / niveau de preuve si mentionnés dans les recommandations
	Les antidépresseurs sont à envisager pour des dépressions d'intensité au moins modérée.	
Recommandations de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI), 2016 (5)	Envisager de débuter par une psychothérapie quand il n'est pas possible de combiner traitement pharmacologique et traitement psychothérapeutique à cause des préférences du patient ou de la disponibilité / accessibilité des traitements.	Recommandation de grade faible, preuve de niveau modérée.
Recommandations de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP), 2015 (6)	La TCC, l'activation comportementale et la psychothérapie interpersonnelle sont des alternatives aux antidépresseurs en phase aigue de traitement.	Recommandation de grade A.
Recommandations du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC), 2013 (16)	Psychothérapie de type TCC ou psychothérapie interpersonnelle.	
Recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP), 2013 (10)	Pour les épisodes dépressifs d'intensité légère, une psychoéducation ou une psychothérapie (de type TCC ou psychothérapie interpersonnelle) sont des alternatives aux traitements antidépresseurs. Pour les épisodes dépressifs d'intensité modérée, un traitement antidépresseur et/ou une psychothérapie sont recommandés. La préférence du patient pour un traitement antidépresseur ou une psychothérapie et la disponibilité d'un psychothérapeute doivent être envisagées pour décider du traitement.	Recommandation de grade 1, preuve de niveau A. Recommandation de grade 3, preuve de niveau B.
Recommandations de l'Institut national de sante publique du Québec (INSPQ), 2012 (15)	Intervention psychologique de haute intensité (de type TCC, psychothérapie interpersonnelle ou activation comportementale) ou traitement pharmacologique.	
Recommandations du *Kaiser Permanente* (KP), 2012 (115)	Traitement pharmacologique ou psychothérapie (de type TCC, psychothérapie interpersonnelle, ou thérapie de résolution de problème).	
Recommandations de l'*University of Michigan Health System* (UMHS), 2011 (56)	Traitement pharmacologique, psychothérapie ou observation.	Recommandation de grade II, preuve de niveau A.
Recommandations de Härter *et al.*, 2010 (93)	Psychothérapie ou traitement pharmacologique.	Recommandation de grade Ia, preuve de niveau A.
Recommandations de l'*American Psychiatric Association* (APA), 2010 (4)	Traitement antidépresseur ou intervention psychologique. Une combinaison antidépresseur + psychothérapie peut être envisagée chez les	Recommandation de grade I. Recommandation de grade II.

Recommandation	Stratégie de traitement	Grade / niveau de preuve si mentionnés dans les re-commandations
	sujets présentant des problèmes psycho-sociaux, interpersonnels ou des conflits psychiques.	
Recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), 2009 et 2012 (2, 3)	Traitement antidépresseur ou intervention psychologique de haute intensité de type TCC, psychothérapie interpersonnelle, activation comportementale (avec un moindre niveau de preuve), ou thérapie comportementale de couple si appropriée.	
Recommandations du *Department of Veterans Affairs* (DVA), 2009 et 2016 (7, 118)	Traitement pharmacologique ou psycho-thérapie. Dans l'actualisation de 2016, les recom-mandations sont de proposer, en pre-mière ligne de traitement, selon les préfé-rences du patient, la sécurité / le profil d'effet indésirable, les antécédents de réponse à une thérapeutique spécifique, les antécédents familiaux de réponse thérapeutique, les comorbidités, les médi-caments associés, le coût des médica-ments, et les compétences des soi-gnants : - soit une psychothérapie : thérapie d'acceptation et d'engagement ; thérapie comportementale / acti-vation comportementale ; TCC ; psychothérapie interpersonnelle ; thérapie cognitive basée sur la pleine conscience ; thérapie de résolution de problème ; - soit un traitement antidépresseur : ISRS (sauf Fluvoxamine) ; IRSNA ; mirtazapine ; bupropion. Pour les patients qui optent pour une psychothérapie, un format de groupe ou un format individuel peut être proposé selon les préférences du patient. Une TCC assistée par ordinateur peut être proposée comme intervention adjonc-tive ou en première intention selon les préférences du patient. Pour les patients refusant un traitement par antidépresseur et les psychothérapies de première intention mentionnées ci-dessus, il peut être proposé une thérapie de soutien non directive ou une psycho-thérapie psychodynamique de court terme.	Recommandation forte Recommandation faible. Recommandation forte. Recommandation faible
Recommandations du *New Zealand Guide-*	Le traitement de première intention en cas de dépression légère est un soutien	Recommandation de grade C.

Recommandation	Stratégie de traitement	Grade / niveau de preuve si mentionnés dans les recommandations
lines Group (NZGG), 2008 (8)	actif, des conseils d’exercice et de self management, et un soutien psychosocial. Le traitement de première intention d’une dépression modérée est soit un ISRS soit une psychothérapie de type thérapie de résolution de problème ou TCC.	Recommandation de grade B.
Recommandations de l’Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), 2002 (1)	En cas d’épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l’accessibilité de ce type de traitement et des préférences du patient ; sinon, les antidépresseurs peuvent être proposés. En cas d’épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention ; l’association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée en cas de difficultés psycho-sociales ayant un retentissement marqué sur la vie du patient.	Accord professionnel. Accord professionnel.

2.2 Stratégie de traitement pour l’EDC modéré à sévère

► Recommandations

Pour répondre à la question, les recommandations suivantes ont été sélectionnées :

- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2016 (163) ;
- les recommandations nord américaines de l’*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) de 2013 (16) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations canadiennes de l’Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) de 2012 (115) ;
- les recommandations nord américaines de l’*University of Michigan Health System* (UMHS) de 2011 (56) ;
- les recommandations allemandes de Härter *et al.* de 2010 (93) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 et 2012 (2, 3) ;
- les recommandations nord américaines de l’*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 et 2016 (7, 118) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8) ;

- les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1).

Les recommandations sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 53. Principales recommandations concernant la stratégie de traitement des dépressions d'intensité modérée à sévère.

Recommandation	Stratégie de traitement	Grade / niveau de preuve si mentionnés dans les recommandations
Recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), 2016 (163)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie.	
Recommandations de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI), 2016 (5)	Envisager de débuter par un traitement pharmacologique quand il n'est pas possible de combiner traitement pharmacologique et traitement psychothérapeutique à cause des préférences du patient ou de la disponibilité / accessibilité des traitements.	Recommandation de grade faible, preuve de niveau modérée.
Recommandations de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP), 2015 (6)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie de type TCC ou activation comportementale.	Recommandation de grade A.
Recommandations du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC), 2013 (16)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie.	
Recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP), 2013 (10)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie.	Recommandation de grade 3, preuve de niveau B.
Recommandations de l'Institut national de sante publique du Québec (INSPQ), 2012 (15)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie de haute intensité de type TCC ou psychothérapie interpersonnelle.	
Recommandations du *Kaiser Permanente* (KP), 2012 (115)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie (de type TCC, psychothérapie interpersonnelle, ou thérapie de résolution de problème).	
Recommandations de l'*University of Michigan Health System* (UMHS), 2011 (56)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie.	Recommandation de grade II, preuve de niveau A
Recommandations de Härter *et al.*, 2010 (93)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie.	Recommandation de grade Ib, preuve de niveau A.
Recommandations du *National Institute for*	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie de haute intensité	

Recommandation	Stratégie de traitement	Grade / niveau de preuve si mentionnés dans les recommandations
Health and Clinical Excellence (NICE), 2009 et 2012 (2, 3)	(TCC ou psychothérapie interpersonnelle).	
Recommandations de l'*American Psychiatric Association* (APA), 2010 (4)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie.	Recommandation de grade I.
Recommandations du *Department of Veterans Affairs* (DVA), 2009 et 2016 (7, 118)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie. Cette recommandation est toujours valable dans l'actualisation de 2016.	Recommandation faible
Recommandations du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), 2008 (8)	Traitement pharmacologique combiné à une psychothérapie de haute intensité (TCC ou psychothérapie interpersonnelle).	Recommandation de grade B.
Recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), 2002 (1)	Dans l'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables. L'association antidépresseurs / psychothérapie peut être proposée.	Grade A. Grade C.

Les recommandations belges du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (168) indiquent en 2014 que :

- La psychothérapie (l'efficacité n'a été suffisamment étudiée que pour les TCC) combinée aux médicaments antidépresseurs est l'option à privilégier pour les patients tant en phase aiguë que pendant la phase de consolidation (recommandation de grade faible, niveau de preuve très faible).
- Si le patient en dépression majeure ne souhaite pas un traitement combiné (s'il préfère l'une ou l'autre modalité seule), c'est la psychothérapie qui doit être proposée en premier choix, parce qu'elle est au moins aussi efficace que les médicaments à court terme et plus efficace à long terme. Cette recommandation n'est pas valable en présence de manifestations psychotiques (recommandation de grade faible, niveau de preuve très faible).
- Les médicaments antidépresseurs seuls devraient être évités pour le traitement de la dépression majeure en phase symptomatique parce que leur combinaison avec une psychothérapie est plus efficace à long terme (recommandation de grade fort, niveau de preuve modéré).

Les effets secondaires des antidépresseurs peuvent influencer la balance bénéfice-risques. Ils sont variés et dépendent du type de molécule utilisée.

Les effets secondaires des psychothérapies ont rarement fait l'objet d'études systématiques. Il est envisageable que les psychothérapies puissent causer une détérioration de l'état de certains patients dépressifs ou augmenter le risque d'autres troubles mentaux (par exemple, une décompensation psychotique chez des patients dépressifs avec troubles de la personnalité), voire le risque de suicide. Malheureusement, ces questions sont rarement évaluées dans les études cliniques portant sur les psychothérapies et ces effets négatifs potentiels sont impossibles à vérifier empiriquement. Comme de telles détériorations ne sont que partiellement prises en compte dans l'évaluation de leur efficacité, il est peu probable qu'elles modifient l'équilibre entre bénéfice et risques tel qu'il est mesuré dans les études.

D'après les recommandations belges du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (168), la médecine basée sur les preuves (EBM) implique de poser des choix éclairés en fonction

de l'efficacité et de l'efficience, mais aussi en fonction des caractéristiques du patient et de ses préférences. En matière de dépression, les recherches incluant la prise en compte des préférences des patients ont nettement augmenté ces dernières années. Une recherche complémentaire dans la littérature a donc été menée à ce sujet. La majorité des études ne montre pas de relation entre les préférences du patient au départ et le taux de réussite du traitement, mais pour les études où une relation se dégage, il semble que prendre en compte les préférences du patient exerce une influence favorable sur le résultat. Ceci pourrait s'expliquer par une meilleure alliance thérapeutique, une meilleure adhésion au traitement, moins de lassitude et une plus grande satisfaction. Les études portant sur les préférences des patients par rapport à l'une ou l'autre option thérapeutique permettent d'identifier les principales craintes et réticences vis à vis des deux modalités étudiées. Pour les antidépresseurs, on relève principalement une inquiétude par rapport aux effets secondaires décrits ci-dessus et la crainte de développer une dépendance. Par rapport aux psychothérapies, les principales réticences sont liées à l'investissement en temps ainsi qu'au coût. Certaines de ces études suggèrent en particulier un a priori négatif à l'égard des professionnels de la santé mentale. Sur le plan de l'acceptabilité, les patients, principalement plus jeunes et de sexe féminin, préfèrent généralement les psychothérapies aux antidépresseurs. De façon générale, les études tendent à montrer une préférence pour la psychothérapie par rapport à la pharmacothérapie, et une préférence pour une prise en charge en soins de santé primaires.

► Méta-analyses

Pour répondre à la question, la méta-analyse suivante a été sélectionnée :

Méta-analyse de Cuijpers *et al.* de 2015 (169).

Une méta-analyse de Cuijpers *et al.* de 2015 (169) a pour objectif de comparer l'efficacité d'un traitement combiné (psychothérapie + antidépresseur) à : un placebo seul / une psychothérapie seule / un antidépresseur seul / une combinaison psychothérapie + placebo.

<u>Méthode de la méta-analyse</u>

La stratégie de recherche documentaire est la suivante :

Consultation des bases électroniques PubMed, PsychINFO, Embase, et *Cochrane's Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (période de recherche : 1966 à janvier 2014).

Les auteurs incluent les études randomisées contrôlées comparant la combinaison psychothérapie + antidépresseur chez des adultes ayant des troubles dépressifs à :

- Un placebo ;
- Un antidépresseur seul ;
- Une psychothérapie seule ;
- Une combinaison psychothérapie + placebo.

Les études exclues sont celles concernant les sujets de moins de 18 ans, les sujets hospitalisés.

Il n'y a pas de restriction de langue lors de la sélection des études, à l'exception de la langue chinoise.

Il n'y a pas d'information sur le nombre d'auteurs participant à la sélection des études et à l'extraction des données.

Pour l'analyse, la taille d'effet indiquant la différence entre 2 groupes après traitement est calculée (g de Hedges), de même que le NNT. Les symptômes de la dépression sont mesurés d'après les échelles HAM-D et BDI.

Une analyse en sous groupe est réalisée selon : les sujets cibles (adultes en général ou population spécifique), la sévérité de la dépression avant traitement, le type de psychothérapie (TCC, psychothérapie interpersonnelle, autre), et le format de traitement (individuel ou en groupe), le type de médicament (ISRS, ATC, autre).

L'hétérogénéité est évaluée par la valeur statistique I^2 (0 % : pas d'hétérogénéité ; 25 % : faible hétérogénéité ; 50 % : hétérogénéité modérée ; 75 % : hétérogénéité élevée).

Résultats

53 études sont incluses dans cette méta-analyse, soit un total de 4 740 sujets. 25 sont conduites aux États-Unis et 14 en Europe.

La répartition des sujets dans les groupes comparés est :

- 182 dans le groupe placebo (6 comparaisons) ;
- 1 585 dans le groupe antidépresseur (41 comparaisons) ;
- 731 dans le groupe psychothérapie (19 comparaisons) ;
- 427 dans le groupe psychothérapie + placebo (17 comparaisons).

19 études examinent la TCC et 9 la psychothérapie interpersonnelle. Le format de traitement est individuel dans 43 études.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 49. Résultats de la méta-analyse de Cuijpers *et al.*, 2015 (169).

Comparaisons étudiées	Nombre d'études	g	IC95 %	I^2	NNT
Traitement combiné vs placebo	6	0,46	0,21-0,70	17 %	3,91
Traitement combiné *vs* antidépresseur	41	0,38	0,26-0,49	51 %	4,72
Traitement combiné *vs* psychothérapie	19	0,34	0,20-0,48	31 %	5,26
Traitement combiné *vs* psychothérapie + placebo	17	0,23	0,06-0,40	27 %	7,69

L'analyse des sous-groupes montre une seule différence statistiquement significative : dans la comparaison traitement combiné *versus* antidépresseur, la taille d'effet est significativement plus petite (p=0,01) quand l'antidépresseur appartient à la classe des ISRS comparativement aux ATC et aux autres antidépresseurs.

Conclusion

Cette méta-analyse indique que la combinaison psychothérapie + antidépresseur est significativement plus efficace sur la réduction des symptômes dépressifs que : un placebo / un antidépresseur seul / une psychothérapie seule / une combinaison psychothérapie + placebo.

Une revue systématique de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (170) a pour objectif en 2015 de répondre aux questions suivantes :

- chez les adultes ayant un épisode dépressif caractérisé, en une première ligne de traitement, quelle est l'efficacité des antidépresseurs de seconde génération (ASG) comparativement soit à une monothérapie non pharmacologique, soit à une combinaison thérapeutique ?
- quelle est la tolérance associée à chaque type de traitement ?

Méthode de la revue

Cette revue systématique inclut :

- pour les critères d'efficacité : les essais contrôlés randomisés, les revues systématiques et les méta-analyses ;
- pour les critères de tolérance : les essais contrôlés non randomisés, les études de cohorte contrôlées prospectives et rétrospectives, et les études cas-contrôle.

Les sujets sont âgés de plus de 18 ans et souffrent de dépression caractérisée.

La stratégie de recherche documentaire consiste à consulter les bases électroniques Medline, Embase, *Cochrane Library*, AMED, PsycINFO et CINAHL pour la période du 1er janvier 1990 au 13 janvier 2015. Une recherche complémentaire manuelle est effectuée à partir de la littérature grise. Seules les publications en anglais, en allemand et en italien sont incluses dans cette revue.

Dans cette revue, les antidépresseurs de seconde génération sont : bupropion ; citalopram ; desvenlafaxine ; duloxetine ; fluoxetine ; escitalopram ; fluvoxamine ; levomilnacipran ; mirtazapine ; nefazodone ; paroxetine ; sertraline ; trazodone ; venlafaxine ; vilazodone ; vortioxetine.

Les psychothérapies sont : thérapies comportementales/modification comportementale ; les TCC ; la psychothérapie interpersonnelle ; les thérapies psychodynamiques ; les TCC de 3ème vague.

Le critère principal d'efficacité est évalué par la mesure du taux de réponse sur l'échelle HAM-D (amélioration d'au moins 50 % du score).

La tolérance est évaluée d'après les arrêts pour événements indésirables.

Le niveau de preuve des comparaisons établi par les auteurs prend en considération 5 domaines clés : le risque de biais, la cohérence, la franchise, la précision et le biais de rapport. Il est classé en 4 niveaux : élevé, modéré, faible, insuffisant.

La sélection des études est faite par 2 auteurs indépendamment.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I^2.

Résultats

Les auteurs identifient un total de 42 essais comparant les antidépresseurs de seconde génération avec des options de traitement non pharmacologique.

La durée des études varie de 4 à 96 semaines.

La plupart des sujets souffrent de dépression modérée à sévère.

Les auteurs jugent que beaucoup d'études présentent des limitations méthodologiques.

Les résultats sont présentés dans les tableaux 50 et 51 ci-dessous.

Tableau 50. Résultats de la revue systématique de l'*Agency for Healthcare Research and Quality*, 2015 (170) : comparaison du taux de réponse au traitement.

Comparaison	Risque Relatif (IC95 %)	Nombre d'essais	Nombre de sujets	Niveau de preuve
ASG *vs* TCC	0,98 (0,73 ; 1,32)	3	432	Faible
ASG *vs* TCC + ASG	1,06 (0,82 ; 1,38)	2	174	Faible
ASG *vs* psychothérapie interpersonnelle	0,92 (0,78 ; 1,08)	2	605	Faible
ASG *vs* thérapies psychodynamiques	1,04 (0,58 ; 1,86)	1	51	Faible
ASG *vs* TCC 3e vague	0,57 (0,44 ; 0,74)	2	243	Insuffisant

Tableau 51. Résultats de la revue systématique de l'*Agency for Healthcare Research and Quality*, 2015 (170) : comparaison du taux d'arrêt pour événement indésirable.

Comparaison	Risque Relatif (IC95 %)	Nombre d'essais	Nombre de sujets	Niveau de preuve
ASG *vs* toutes interventions psychologiques	2,73 (0,89 ; 8,38)	5	871	Modéré
ASG *vs* toutes interventions psychologiques + ASG	3,42 (0,73 ; 16,01)	2	176	Faible
ASG *vs* TCC	2,54 (0,39 ; 16,47)	3	441	Faible
ASG *vs* TCC + ASG	2,93 (0,72 ; 11,91)	2	176	Faible
ASG *vs* psychothérapie interpersonnelle	0,33 (0,01 ; 8,06)	1	287	Insuffisant
ASG *vs* TCC 3e vague	5,17 (1,60 ; 16,64)	2	243	Faible

Conclusion

Cette revue systématique ne met pas en évidence de différence significative sur les critères de réponse au traitement et de tolérance entre les antidépresseurs de seconde génération et les psychothérapies.

2.3 Le sujet âgé

► Recommandations

Pour répondre à cette question, les recommandations suivantes ont été sélectionnées :

- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2016 (163) ;
- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009, 2013 et 2016 (7, 118, 171) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations australiennes du *National Prescribing Service* (NPS) (172) ;
- les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) de 2011 (56) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations allemandes de Härter *et al.* de 2010 (93) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 et 2012 (2, 3) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8) ;
- les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14) ;
- les recommandations britanniques du *Royal College of General Practitioners* (RCGP) de 2014 (173) ;
- les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) *Choices* de 2014 (114).

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (163).

Ces recommandations indiquent en 2016 dans l'argumentaire que la thérapie de résolution de problème a démontré son efficacité dans le traitement de la dépression chez le sujet âgé. Le principe à appliquer concernant les traitements pharmacologiques est : « débuter faiblement et avancer lentement ». Il existe des changements pharmacocinétiques liés à l'âge tels que la diminution du taux d'absorption, la modification de la biodisponibilité, l'augmentation de la demi-vie… Il existe un risque d'interaction médicamenteuse en cas de polymédication. Certains effets indésirables des antidépresseurs sont plus fréquents chez les sujets âgés : perte osseuse, syndrome sérotoninergique, effet extrapyramidal. Une vigilance particulière doit être portée sur le risque de chutes, d'hyponatrémie, de saignements gastro-intestinaux (associés aux ISRS en général), d'allongement de l'intervalle QT avec le citalopram. Les antidépresseurs recommandés par le CANMAT en 2016 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 54. Algorithme des traitements pharmacologiques de la dépression du sujet âgé d'après le *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments,* 2016 (163)

Recommandation	Traitement	Niveau de preuve
Première intention	Duloxétine, mirtazapine, nortriptyline Bupropion, citalopram/escitalopram, desvenlafaxine, sertraline, venlafaxine, vortioxétine	Niveau 1 Niveau 2
Seconde intention	Nortriptyline Moclobémide, phenelzine, quetiapine, trazodone Bupropion	Niveau 1 Niveau 2 Niveau 3
Troisième intention	Amitriptyline, imipramine	Niveau 2

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5).

Ces recommandations de 2016 indiquent dans l'argumentaire que les psychothérapies et les médicaments antidépresseurs sont appropriés pour traiter la dépression du sujet âgé. Les ISRS et les ATC ne présentent pas de différence significative en termes d'efficacité, mais les ISRS sont une meilleure option de traitement au regard des effets indésirables des ATC. Les psychothérapies sont appropriées chez le sujet âgé ; elles sont limitées uniquement par la détérioration cognitive. La thérapie cognitive et / ou comportementale en particulier peut avoir un impact significatif sur la dépression caractérisée comparativement à d'autres formes d'interventions non pharmacologiques, telles que la psychothérapie interpersonnelle, la thérapie psychodynamique et l'exercice physique.

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6).

Ces recommandations de 2015 indiquent que, chez le sujet âgé dépressif, les psychothérapies peuvent avoir un effet supérieur à celui des antidépresseurs (preuve de niveau I). La thérapie de résolution de problème peut être particulièrement adaptée pour traiter une dépression associée avec une dysfonction exécutive importante (preuve de niveau II). Chez les sujets âgés, la réponse aux antidépresseurs peut être plus longue que chez les sujets plus jeunes

(recommandation de grade A). Il existe une tolérance diminuée aux antidépresseurs chez les sujets âgés et un risque élevé de rechute en cas de comorbidités (bonne pratique).

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10).

Ces recommandations indiquent en 2013 que les données sont insuffisantes pour estimer précisément l'efficacité des antidépresseurs chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Malgré l'insuffisance de données d'efficacité, la vieillesse ne doit pas en soi limiter l'utilisation complète du spectre complet des options de traitements antidépresseurs (consensus clinique). Les sujets âgés sont plus enclins aux hypotensions orthostatiques et plus sensibles aux autres effets indésirables tels que les effets anticholinergiques et cardiovasculaires. Les ISRS, les « nouveaux » antidépresseurs et les « autres » antidépresseurs sont généralement préférés aux ATC. Pourtant, des preuves récentes de risque accru d'effets non souhaités avec les antidépresseurs les plus récents doivent être considérées et réévaluées. Les sujets âgés doivent débuter le traitement à dose orale plus faible que celle d'un adulte plus jeune, mais il peut être nécessaire de titrer les doses pour rechercher l'efficacité du traitement. Des concentrations plasmatiques plus élevées pour une dose donnée sont généralement constatées chez les sujets âgés comparés aux individus plus jeunes, et les doses peuvent nécessiter d'être ajustées en particulier chez les insuffisants rénaux et hépatiques (consensus clinique).

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7, 118, 171).

Ces recommandations indiquent en 2009 :

- 16 à 20 séances de TCC individuelle sont une option de traitement recommandée en cas de dépression, y compris chez le sujet âgé (recommandation de grade A) ;
- 16 à 20 séances de psychothérapie interpersonnelle sont une option de traitement recommandée en cas d'épisode dépressif d'intensité légère à modérée, y compris chez le sujet âgé (recommandation de grade A) ;
- 6 séances de thérapie individuelle de résolution de problème, administrées sur plus de 3 mois, avec ou sans antidépresseur, sont une option de traitement recommandée pour les sujets ayant une dépression non compliquée d'intensité légère à modérée, y compris les sujets âgés (recommandation de grade A).

Lors de l'actualisation en 2016 de ces recommandations, la thérapie d'acceptation et d'engagement, l'activation comportementale/la thérapie comportementale, et la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience s'ajoutent aux 3 types de psychothérapies recommandées en 2009 en première intention chez le sujet âgé en cas d'épisode dépressif d'intensité légère à modérée (à savoir : TCC, psychothérapie interpersonnelle, thérapie de résolution de problème). Il n'existe pas de preuve permettant de privilégier une psychothérapie plutôt qu'une autre (recommandation forte).

Dans la version publiée en 2013 des recommandations ciblant spécifiquement les personnes à risque de suicide, il est noté que reconnaitre et traiter la dépression du sujet âgé doit être vu comme un aspect important de prévention du suicide dans ce groupe de personnes. Le traitement de la dépression ne doit pas se limiter à un traitement pharmacologique. Les traitements psychothérapeutiques, psychosociaux et somatiques doivent être utilisés quand ils sont appropriés. Les interventions qui combinent les composantes psychologique, pharmacologique et socio-environnementale sont une approche importante. L'engagement des membres familiaux et des amis comme partenaires des soins est important, aussi bien comme sources d'information que sources de rupture d'isolement. Les traitements antidépresseurs doivent être envisagés chez les sujets âgés dépressifs, avec ou sans risque suicidaire manifeste. Les récentes préoccupations concernant le risque de suicide sous traitement antidépresseur chez les adolescents et les jeunes adultes ne sont pas pertinentes chez les sujets âgés. Une psychothérapie doit être envisagée pour les sujets âgés à risque de suicide. La psychothérapie

interpersonnelle peut présenter des avantages sur les autres approches. La thérapie de résolution de problème et la TCC peuvent aussi être bénéfiques.

Les recommandations de 2009, actualisées en 2016, indiquent que la psychothérapie interpersonnelle est plus efficace qu'une absence de traitement et a des résultats similaires aux autres traitements actifs dans la dépression des sujets âgés (recommandation de grade C, qualité de preuve 2).

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11).

Ces recommandations indiquent en 2012 :

- La consultation d'un spécialiste doit être envisagée pour le sujet âgé quand :
  - Il existe un doute diagnostic ;
  - La dépression est sévère (dépression psychotique, risque sévère pour la santé lié à un refus d'alimentation ou un risque suicidaire) ;
  - Une thérapie complexe est indiquée (en cas de comorbidités par exemple) ;
  - Le sujet ne répond pas à un essai adéquat d'antidépresseur (recommandation de grade D, niveau de preuve 4).
- Les antidépresseurs sont recommandés dans la dysthymie tout comme dans la dépression légère à sévère chez le sujet âgé. Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les classes d'antidépresseurs dans le traitement de la dépression du sujet âgé (recommandation de grade A, niveau de preuve 1++).
- Les ISRS sont recommandés plutôt que les ATC comme traitement de première intention de la dépression du sujet âgé (recommandation de grade A, niveau de preuve 1++).
- Chez les sujets âgés fragiles, il est conseillé de « démarrer doucement et d'aller lentement ». En phase aigue de traitement, au moins 6 semaines de traitement peuvent être nécessaires pour atteindre un effet thérapeutique optimal (recommandation de grade B, niveau de preuve 1+).
- Chez les sujets âgés fragiles, une période de consolidation au même dosage efficace est recommandée durant 12 mois pour un premier épisode dépressif, plus longtemps pour un épisode récurrent. La durée de traitement est similaire à celle des adultes en phases de consolidation et de maintien (recommandation de grade B, niveau de preuve 1+).
- Des interventions psychologiques doivent être procurées chez les sujets âgés ayant une dépression légère à modérée (recommandation de grade B, niveau de preuve 1+).
- Chez les sujets âgés ayant une dépression sévère, une combinaison antidépresseur + psychothérapie est recommandée (recommandation de grade B, niveau 1+).
- Une relation de soutien doit être offerte aux sujets âgés et si besoin à leurs aidants (recommandation de grade B, niveau de preuve 1+).
- Une électroconvulsivothérapie est recommandée chez le sujet âgé quand :
  - le sujet est suicidaire,
  - il existe un besoin urgent de prévenir une dégradation de l'état de santé (incluant le refus alimentaire),
  - il existe une dépression psychotique,
  - il existe une réponse inadéquate à 2 essais d'antidépresseurs,
  - il existe une intolérance aux médicaments,
  - il existe une bonne réponse antérieure (recommandation de grade B, niveau de preuve 1+).

Les recommandations australiennes du *National Prescribing Service* (NPS) (172).

Ces recommandations indiquent en 2012 que les antidépresseurs sont efficaces dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés chez les sujets de plus de 55 ans, bien que leur effet apparaisse modeste. Les psychothérapies sont efficaces également. Comme chez les sujets plus jeunes, les traitements non pharmacologiques sont à utiliser en première intention dans les dépressions légères. Les sujets âgés ont plus fréquemment des effets indésirables liés aux antidépresseurs que les sujets plus jeunes. Les nausées et la somnolence sont courantes, des chutes et des hyponatrémies peuvent aussi survenir. Chez les sujets âgés, quelle que soit la classe d'antidépresseurs utilisée, il y a un risque augmenté de chutes et de fractures par rapport à des sujets non traités par antidépresseur.

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56).

Ces recommandations indiquent en 2011 que les traitements de la dépression chez les sujets âgés sont similaires à ceux des autres sujets déprimés. Une psychothérapie, un traitement pharmacologique et une électroconvulsivothérapie ont montré leur efficacité chez les sujets âgés. La réponse au traitement prend généralement plus de temps (jusqu'à 4 à 6 semaines) et jusqu'à 3 essais peuvent être nécessaires pour déterminer si une thérapie est appropriée. Une monothérapie est recommandée pour minimiser les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. Les doses de début de traitement doivent être réduites de moitié par rapport à celles des adultes plus jeunes. L'évaluation de la réponse doit intervenir toues les 2 à 4 semaines. Les ISRS sont recommandés en première intention. La venlafaxine et la duloxétine sont recommandées en seconde intention.

L**es recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association*** (APA) (4).

Ces recommandations de 2010 indiquent que chez les sujets âgés dépressifs, l'identification de comorbidités est essentielle car certains troubles médicaux peuvent simuler une dépression ou avoir un impact sur le choix ou le dosage d'un médicament (recommandation de catégorie I). Les sujets âgés peuvent aussi être particulièrement sensibles aux effets indésirables des médicaments (hypotension, effets anticholinergiques) et nécessiter un ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (recommandation de catégorie I). Les traitements de la dépression sont identiques à ceux utilisés chez les adultes plus jeunes (recommandation de catégorie I).

Dans l'argumentaire, ces recommandations Américaines indiquent d'utiliser des médicaments qui traitent plusieurs problèmes à la fois, comme par exemple la mirtazapine chez le sujet âgé dépressif avec perte de poids et insomnie. Les sujets âgés sont enclins aux hypotensions orthostatiques et sensibles aux effets anticholinergiques ; les ISRS, les IRSNA et les « autres antidépresseurs » sont donc à prescrire en priorité par rapport aux IMAO et aux ATC. Parmi les ATC, la desipramine et la nortriptyline doivent être envisagées avant l'amitriptyline, l'imipramine et la doxépine. Les sujets âgés sont plus susceptibles de déclarer un SIADH sous ISRS que les patients plus jeunes.

Les recommandations allemandes de Härter *et al.* (93).

Ces recommandations indiquent en 2010 que, chez les sujets âgés, un traitement par un ATC doit être débuté avec une dose initiale abaissée (niveau de preuve IIb-III). Comparativement aux sujets plus jeunes, une plus grande attention doit être portée au profil d'effet indésirable et à la tolérabilité des antidépresseurs.

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2, 3).

En 2009, ces recommandations indiquent de prescrire les antidépresseurs à dose adaptée à l'âge (impact des comorbidités et des autres médicaments sur la pharmacocinétique et la

pharmacodynamie) et de surveiller de façon étroite les effets indésirables. Les ISRS sont associés à un risque accru de saignement en particulier chez les sujets âgés.

En 2012, il est noté que la thérapie de résolution de problème apparait réduire les symptômes dépressifs chez les sujets âgés souffrant de dépression comparativement à une thérapie habituelle.

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8).

Ces recommandations de 2008 indiquent que :

- un sujet âgé présentant une possible altération cognitive doit être évalué concernant une démence et une dépression (recommandation de grade C) ;
- on doit proposer les mêmes options de psychothérapies à un sujet âgé dépressif et à un adulte plus jeune : l'âge ne doit pas être un obstacle à des thérapies spécifiques (recommandation de grade C) ;
- les ISRS sont des antidépresseurs de première intention chez les sujets âgés. Pour les sujets prenant d'autres médicaments, il faut choisir un ISRS avec un faible risque d'interaction médicamenteuse (recommandation de grade C) ;
- un sujet âgé sous antidépresseur doit être surveillé étroitement concernant les effets indésirables médicamenteux (recommandation de grade C) ;
- une surveillance de la natrémie est à envisager une semaine après le début d'un traitement par ISRS et après chaque modification de dosage, particulièrement en cas de traitement concomitant par diurétiques ou en cas d'insuffisance rénale (point de bonne pratique) ;
- chez les sujets âgés fragiles, le traitement antidépresseur doit être initié à faible dose et augmenter lentement (point de bonne pratique).

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14).

Ces recommandations indiquent en 2007, en cas de dépression :

- les sujets âgés doivent pouvoir recevoir des antidépresseurs, avec un ajustement des doses si nécessaire (recommandation de grade A) ;
- les ISRS doivent être envisagés en première intention (recommandation de grade A) ;
- les sujets âgés doivent pouvoir bénéficier d'une intervention psychologique (recommandation de grade A) ;
- l'électroconvulsivothérapie est recommandée s'il existe des conditions menaçant la vie telles qu'un refus d'alimentation ou un risque suicidaire élevé dues à la maladie dépressive (recommandation de grade B) ;
- l'électroconvulsivothérapie peut être envisagée :
  - comme traitement aigu d'une dépression modérée ou sévère pour des bénéfices thérapeutiques à court terme (recommandation de grade A),
  - pour parvenir à une rapide amélioration des symptômes sévères dans la dépression caractérisée avec ou sans composante psychotique (recommandation de grade A),
  - dans la dépression résistante aux traitements (recommandation de grade B) ;
- l'activité physique comme outil thérapeutique peut être recommandée chez les sujets âgés ayant une dépression légère à modérée (recommandation de grade A) ;
- l'activité physique peut être prescrite en adjonction d'un traitement pharmacologique (recommandation de grade B).

Les recommandations britanniques du *Royal College of General Practitioners* (RCGP) (173). Ces recommandations indiquent en 2014 :

<u>Les antidépresseurs</u>

Les antidépresseurs sont efficaces pour les personnes âgées avec une dépression modérée à sévère. Les principes de prescription des antidépresseurs sont les mêmes que pour les

personnes plus jeunes. Les recommandations du RCGP suggèrent que le traitement de première intention doit être un ISRS.

Le choix de l'antidépresseur doit être guidé par l'expérience antérieure du patient avec un antidépresseur, les comorbidités et par les effets secondaires de l'antidépresseur.

Les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être démarrés dans les soins de premier recours mais occasionnellement suggérés par les soins de deuxième recours pour l'utilisation dans la dépression résistante.

L'amitriptyline est fréquemment utilisée pour les patients âgés ayant une douleur chronique mais la co-prescription d'un TCA et d'un ISRS doit être évitée.

La mirtazapine est utile quand un sommeil de mauvaise qualité et l'anxiété sont les symptômes principaux ressentis par le patient mais les effets secondaires incluant la sédation et le gain de poids sont problématiques.

Au moins 4 semaines d'un traitement par antidépresseur doit être essayé avant de changer pour un autre antidépresseur pour un autre ISRS ou pour un antidépresseur d'une autre classe.

Les effets secondaires avec les ISRS incluent l'insomnie, l'agitation, les maux de tête, les dysfonctions sexuelles, les troubles gastro-intestinaux (comprenant les saignements digestifs, des précautions doivent être prises en conséquence si le patient prend de l'aspirine) et une hyponatrémie.

Les antidépresseurs doivent être maintenus pendant au moins 6 mois.

Les psychothérapies et les thérapies fondées sur la parole
Beaucoup de personnes âgées expriment une préférence pour les thérapies fondées sur la parole. Il existe des données probantes sur l'efficacité d'un certain nombre d'interventions psychosociales telles que la thérapie cognitive comportementale, l'activation comportementale, et la théorie de la résolution des problèmes.

L'activité physique

L'exercice est recommandé comme traitement pour la dépression légère à modérée.

Les interventions psychosociales

Apporter un soutien aux patients peut être également utile dans la prise en charge de la dépression légère du patient âgé.

Quand le traitement n'apporte pas d'amélioration envisager un problème de :

- compliance ;
- comorbidités ;
- prescription de traitements concomitants ;
- prise d'alcool en excès ;
- solitude ;
- ou diagnostiquer une démence vasculaire.

Les recommandations britanniques du National Health Service (NHS) **Choices** sur l'épisode dépressif caractérisé modéré à sévère (114) indiquent en 2014 :

Lorsque l'on prescrit un antidépresseur à une personne âgée :

- le prescrire à une posologie adaptée ;
- prendre en compte sa santé physique et ses traitements concomitants ;
- surveiller les effets secondaires ;
- avoir conscience de la diminution de la tolérance des personnes âgées aux antidépresseurs.

► Revues systématiques *Cochrane*

Les revues systématiques *Cochrane* suivantes ont été sélectionnées pour répondre à la question :

- Revue systématique de Mottram *et al.* de 2006 (174) ;
- Revue systématique de Wilson *et al.* de 2008 (175).

La revue suivante n'a pas été sélectionnée car elle est trop ancienne :

- Revue systématique de Wilson *et al.* de 2001 (176).

La revue systématique de Mottram *et al.* de 2006 (174) a pour objectifs :

- de comparer l'efficacité de différentes classes d'antidépresseur dans le traitement de la dépression chez le sujet âgé ;
- de comparer les taux d'arrêt (arrêts quelle qu'en soit la cause et arrêts pour effet indésirable) associés à chaque classe.

<u>Méthode de la revue</u>

Cette revue inclut des essais contrôlés randomisés qui comparent au moins 2 antidépresseurs dans le traitement de la dépression chez les sujets âgés.

Les sujets inclus sont âgés de plus de 55 ans ou décrits comme adultes âgés, séniles ou population gériatrique. Ils souffrent de dépression caractérisée, de dysthymie, de dépression unipolaire et de dépression non spécifiée.

Dans cette revue, les antidépresseurs sont classés selon la façon suivante :

- les antidépresseurs tricycliques (ATC) « classiques » : doxépine, amitriptyline, imipramine, clomipramine, dothiépine, nortriptyline, trimipramine, désipramine, nomifensine ;
- les antidépresseurs tricycliques (ATC) « apparentés » : miansérine, trazodone, maprotiline, viloxazine ;
- les ISRS : paroxétine, fluoxétine, citalopram, fluvoxamine, sertraline ;
- les IMAO : phenelzine, moclobémide ;
- les antidépresseurs « atypiques » : buspirone, bupropion, milnacipran, venlafaxine, reboxétine.

Le critère principal de cette revue est l'efficacité, mesurée par le nombre d'échecs de guérison.

L'efficacité est également évaluée d'après le score sur l'échelle HAM-D.

Le critère secondaire est le taux d'arrêts : arrêts quelle que soit la cause et arrêts pour effets indésirables.

La sélection des études est faite par 2 auteurs indépendamment, et l'extraction des données également.

La stratégie de recherche documentaire consiste à consulter la base de données électronique *Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register* (consultation en août 2003) et à rechercher des rapports publiés et des études non publiées d'après les références de publications pertinentes et de revues systématiques précédentes.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I^2.

<u>Résultats</u>

Les résultats du critère principal d'efficacité sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 55. Résultats du critère principal d'efficacité (échec de guérison) d'après Mottram *et al.*, 2006 (174)

Comparaison	Nombre d'études	Nombre de sujets	Risque Relatif (IC95 %)	Valeur de I^2
ATC « classiques » et « apparentés » *versus* ISRS	9	528 sujets dans le groupe ATC 552 dans le groupe ISRS	1,07 [0,94-1,22]	20 %
ATC « classiques » et « apparentés » *versus* IMAO	2	63 dans le groupe ATC 58 dans le groupe IMAO	1,16 [0,74-1,83]	0 %
ATC « classiques » et « apparentés » *versus* antidépresseurs « atypiques »	4	223 dans le groupe ATC 161 dans le groupe antidépresseurs « atypiques »	0,84 [0,51-1,38]	68 %
ISRS *versus* IMAO	1	20 sujets dans chaque groupe	0,81 [0,55-1,20]	
ATC « classiques » *versus* ISRS	7	388 dans le groupe ATC « classiques » 402 dans le groupe ISRS	1,07 [0,93-1,24]	0 %
ATC « apparentés » *versus* ISRS	1	28 dans le groupe ATC « apparentés » 29 dans le groupe ISRS	1,59 [1,07-2,35]	

Sur le critère d'efficacité évaluée par la mesure du score sur l'échelle HAM-D, il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative pour toutes les données disponibles qui concernent les comparaisons suivantes ayant un effectif supérieur à 50 dans chaque bras de traitement :

- tous les ATC *versus* ISRS ;
- tous les ATC *versus* IMAO ;
- tous les ATC *versus* les antidépresseurs « atypiques » ;
- ATC « classiques » *versus* ISRS.

Sur le critère du taux d'arrêt, une différence statistiquement significative est observée pour les comparaisons suivantes :

- Tous ATC *versus* ISRS :
  - Arrêt pour effet indésirable : différence en faveur des ISRS : RR = 1,36 [1,09-1,70] (12 études ; 1 207 sujets) ;
  - Arrêt toutes causes : différence en faveur des ISRS : RR = 1,23 [1,05-1,43] (14 études ; 1 328 sujets) ;
- ATC « classiques » *versus* ISRS :
  - Arrêt pour effet indésirable : différence en faveur des ISRS : RR = 1,40 [1,11-1,77] (8 études ; 1 033 sujets) ;
  - Arrêt toutes causes : différence en faveur des ISRS : RR = 1,24 [1,05-1,46] (10 études ; 1 154 sujets) ;
- ATC « apparentés » *versus* les antidépresseurs « atypiques » :

- Arrêt toutes causes : différence en faveur des antidépresseurs « atypiques » : RR = 1,41 [1,16-1,71] (2 études ; 397 sujets).

Conclusion

Cette revue ne met pas en évidence de différence significative d'efficacité entre les classes d'antidépresseur comparées dans le traitement de la dépression du sujet âgé.

Les ATC « classiques » sont moins favorables que les ISRS en termes d'arrêts de traitement quelle qu'en soit la cause (RR = 1,24 ; IC95 % : 1,05 à 1,46), et en termes d'arrêt de traitement pour effets indésirables (RR = 1,40 ; IC95 % : 1,11 à 1,77).

Le faible nombre d'études et de sujets inclus dans cette revue systématique constitue un biais. La diversité de profil pharmacologique des antidépresseurs qui ont été regroupés ensemble rend difficile l'interprétation des résultats de cette revue.

La revue systématique de Wilson *et al.* de 2007 (175) a pour objectifs :

- de déterminer si les traitements psychothérapeutiques sont efficaces dans le traitement de la dépression du sujet âgé ;
- de comparer l'efficacité des différents types de psychothérapies chez les sujets âgés dépressifs.

Méthode de la revue

Cette revue systématique inclut des essais contrôlés randomisés.

Les sujets inclus souffrent de troubles dépressifs évalués par différentes échelles telles que l'échelle HDRS, MARS et *Geriatric Depression Rating Scale*. Les sujets inclus sont âgés de plus de 55 ans ou décrits comme des adultes de gériatrie ou des adultes séniles.

Les sujets souffrant de démence, d'une maladie de Parkinson ou d'une autre maladie mentale sont exclus.

Les interventions psychothérapeutiques éligibles pour cette revue sont :

- les thérapies cognitives et comportementales (TCC) ;
- les thérapies psychodynamiques ;
- les thérapies interpersonnelles ;
- les thérapies de soutien et d'aide.

Les essais inclus comparent pour le critère principal :

- les traitements psychothérapeutiques *versus* la condition de liste d'attente ou les soins standards ;
- TCC *versus* thérapie psychodynamique ou TCC *versus* psychothérapie interpersonnelle.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement, mesurée par le changement de score sur l'échelle HDRS, l'échelle CGI ou une autre échelle.

Les critères secondaires sont :

- les arrêts de traitement ;
- la qualité de vie.

La sélection des études est faite par plusieurs auteurs ; le nombre d'auteurs participant à l'extraction des données n'est pas précisé.

La stratégie de recherche documentaire consiste à consulter la base de données électronique *Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register* (consultation en septembre 2006), à rechercher manuellement dans les revues *The International Journal of Geriatric Psychiatry* (1986-2006) et *The Irish Journal of Psychiatry* (1996-2006), à lister les références des revues systématiques précédemment publiées, et à interroger les experts.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I^2.

Résultats

Neuf études sont identifiées et concernent des approches de thérapie cognitivo-comportementale et psychodynamique. Aucune étude concernant d'autres approches psychothérapeutiques n'est identifiée.

Sept études fournissent des données suffisantes pour la comparaison TCC / conditions de contrôle.

Aucune étude ne compare la psychothérapie psychodynamique avec les conditions de contrôle.

La totalité des études sauf une a moins de 40 sujets inclus dans chaque bras.

Les résultats du critère principal d'efficacité sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 56. Résultats du critère principal d'efficacité d'après Wilson *et al.*, 2008 (175)

Comparaisons Critère principal *Critère secondaire*	Nombre d'études	Nombre de sujets	Taille d'effet [IC95 %]	I^2
TCC *vs* contrôle				
Réduction des symptômes (HDRS)	5	141	**-9,85 [-11,97 ; -7,73]**	28 %
Réduction des symptômes (GDS)	1	39	**-4,80 [-8,32 ; -1,28]**	NA
Arrêt	6	464	**0,43 [0,27 ; 0,68]**	66 %
TCC *vs* thérapie psychodynamique				
Réduction des symptômes (HDRS)	2	57	-1,57 [-5,59 ; 2,44]	40 %
Réduction des symptômes (GDS)	2	57	-2,28 [-11,14 ; 6,57]	64 %
Arrêt	2	117	1,01 [0,43 ; 2,35]	80 %
Thérapie cognitive *vs* thérapie comportementale				
Réduction des symptômes (HDRS)	2	67	-0,63 [-4,29 ; 3,04]	39 %
Réduction des symptômes (BDI)	1	20	-3,01 [-11,24 ; 5,22]	NA
Arrêt	3	123	0,58 [0,27 ; 1,27]	39 %
Bibliothérapie cognitive *vs* contrôle				
Réduction des symptômes (HDRS)	3	73	**-9,29 [-11,65 ; -6,93]**	0 %
Arrêt	3	92	0,85 [0,32 ; 2,24]	30 %
TCC *vs* contrôle actif				
Réduction des symptômes (HDRS)	2	53	**-5,69 [-11,04 ; -0,35]**	67 %
Réduction des symptômes (GDS)	3	80	0,00 [-5,31 ; 1,32]	28 %
Arrêt	3	120	1,19 [0,55 ; 2,59]	0 %

Conclusions

Les TCC sont statistiquement plus efficaces sur la réduction des symptômes de la dépression chez les sujets âgés que les conditions de contrôles.

Dans cette revue, la TCC n'est pas statistiquement différente de la thérapie psychodynamique sur le critère principal d'efficacité.

Cette revue n'inclut qu'un faible nombre d'études et de sujets participants, ce qui rend difficile la généralisation de ces résultats.

► Autres revues systématiques non *Cochrane*

Pour répondre à la question, les revues systématiques suivantes ont été sélectionnées :

- revue systématique avec méta-analyse de Tedeschini *et al.* de 2011 (177) ;
- revue systématique avec méta-analyse de Kok *et al.* de 2012 (178) ;
- revue systématique avec méta-analyse de Huang *et al.* de 2015 (179) ;
- revue systématique avec méta-analyse de Kirkham *et al.* de 2016 (180).

La revue systématique avec méta-analyse de Tedeschini *et al.* de 2011 (177) a pour objectifs de déterminer l'efficacité de différents antidépresseurs dans le traitement de la dépression du sujet âgé, et de comparer les taux de réponse aux antidépresseurs et au placebo des sujets dépressifs adultes et des sujets dépressifs âgés.

<u>Méthode de la revue</u>

Cette revue systématique inclut les essais randomisés, en double aveugle, *versus* placebo, étudiant les antidépresseurs utilisés en monothérapie dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés. Les essais doivent être d'une durée d'au moins 4 semaines, doivent inclure soit des sujets adultes dépressifs âgés de moins de 65 ans, soit des sujets dépressifs âgés de plus de 55 ans (considérés comme « sujets âgés »).

La stratégie de recherche documentaire consiste à interroger la base Pubmed/MEDLINE (période de recherche : 1er janvier 1980 – 3 mars 2010). Les références citées dans les articles identifiés dans Pubmed sont passées en revue pour compléter la recherche initiale. Il n'est pas mentionné si des restrictions de langue sont appliquées.

Les antidépresseurs inclus dans cette revue systématique sont : doxépine, amitriptyline, imipramine, lofépramine, clomipramine, dothiépine, nortriptyline, protriptyline, trimipramine, désipramine, amoxapine, nomifensine, maprotiline, amineptine, tranylcypromine, isocarboxazide, brofaromine, agomélatine, paroxétine, fluoxétine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, sertraline, zimeldine, bupropion, duloxétine, miansérine, medifoxam, milnacipran, minaprine, mirtazapine, moclobémide, nefazodone, phenelzine, reboxétine, tianeptine, trazodone, venlafaxine, desvenlafaxine, viloxazine.

Le critère principal d'efficacité de cette revue est la réponse au traitement définie par une réduction d'au moins 50 % sur l'échelle HDRS ou MADRS, ou un score CGI < 3 en fin d'étude.

Le critère secondaire est l'arrêt de traitement pour effet indésirable.

La sélection des études résulte d'un consensus entre les auteurs. Le nombre d'auteurs réalisant l'extraction des données n'est pas précisé.

L'hétérogénéité des études est jugée sur le test statistique Q.

Les analyses suivantes sont réalisées par les auteurs :

- des méta-analyses pour estimer le risque ratio regroupé (RR) de réponse aux antidépresseurs *versus* placebo dans les essais incluant des sujets dépressifs âgés et dans les essais incluant des sujets dépressifs adultes ;
- une méta-régression pour comparer le RR de réponse aux antidépresseurs *versus* placebo entre les 2 groupes d'essais (adultes dépressifs *versus* sujets âgés dépressifs). Pour cette méta-régression, l'année de publication, la sévérité de la dépression, la durée d'étude, et la probabilité d'être randomisé dans le bras placebo sont considérés comme covariables ;
- une méta-régression pour comparer le RR d'arrêt des antidépresseurs *versus* placebo entre les 2 groupes d'essais (adultes dépressifs *versus* sujets âgés dépressifs). Pour cette méta-régression, la durée d'étude est la seule covariable ;
- les analyses ci-dessus sont répétées en comparant les sujets dépressifs adultes avec les sujets dépressifs les plus âgés (âge > 65 ans) ;

- une analyse de variance pour comparer les taux de réponse à l'antidépresseur entre les groupes d'étude (sujets dépressifs adultes *versus* sujets dépressifs âgés et sujets dépressifs adultes *versus* sujets dépressifs les plus âgés). La taille d'échantillon, la probabilité d'être randomisé dans le bras placebo, le type de dose (fixe *versus* flexible), et la durée d'étude sont considérés comme covariables ;
- une analyse de variance pour comparer les taux de réponse au placebo entre les groupes d'étude (sujets dépressifs adultes *versus* sujets dépressifs âgés et sujets dépressifs adultes *versus* sujets dépressifs les plus âgés). La taille d'échantillon, la sévérité de la dépression, l'année de publication, la probabilité d'être randomisé dans le bras placebo, et la durée d'étude sont considérés comme covariables.

Résultats

74 articles répondant aux critères d'inclusion sont trouvés par les auteurs. 15 d'entre eux concernent les « sujets âgés » (de plus de 55 ans), et 59 des « sujets adultes » (de moins de 65 ans).

La majorité des sujets n'est pas hospitalisée (86,4 % des « sujets adultes » et 93,3 % des « sujets âgés »).

Au total, il existe 132 comparaisons d'efficacité antidépresseur *versus* placebo sur 20 572 sujets (13 125 randomisés dans un bras antidépresseur et 7 447 dans un bras placebo).

Les 15 essais chez les sujets âgés dépressifs concernent 23 comparaisons antidépresseurs (2 752 sujets) *versus* placebo (2 004 sujets).

L'âge moyen est de 44,5 +/- 2,7 ans pour les « sujets adultes » et de 69,7 +/- 4,1 ans pour les « sujets âgés ».

Il n'existe pas de différence significative entre les essais « sujets adultes » et les essais « sujets âgés » concernant :

- les durées d'études ;
- les scores de sévérité de dépression (21,4 +/- 4,8 sur l'échelle HDRS pour les « sujets adultes » et 21,7 +/- 2,0 pour les « sujets âgés ») ;
- la probabilité de recevoir un placebo ;
- la proportion de femmes.

Il existe une différence significative entre les essais « sujets adultes » et les essais « sujets âgés » concernant :

- l'année de publication (1995 +/- 7,4 ans *versus* 2000 +/- 8,6 ans, p=0,041) ;
- la taille des bras de traitement (94,1 +/- 55,1 *versus* 125,2 +/- 99,5, p=0,009).

Les résultats de la méta-analyse indiquent que le traitement par antidépresseur permet d'obtenir une réponse statistiquement plus importante qu'avec le placebo dans les études « sujets âgés » (RR = 1,304 ; IC95 % : 1,150 – 1,479 ; p<0,001). La différence est également significative en faveur des antidépresseurs dans les essais « sujets adultes » (RR = 1,420 ; IC95 % : 1,354 – 1,488 ; p<0,0001). Dans les 2 cas, l'hétérogénéité est significative.

En comparant les essais « sujets adultes » et les essais « sujets âgés », la méta-régression ne met pas en évidence de différence significative au niveau du RR de réponse au traitement antidépresseur *versus* placebo et au niveau du RR d'arrêt de traitement antidépresseur *versus* placebo pour effet indésirable.

Dans les essais qui fixent le seuil pour considérer un sujet comme « très âgé » à 65 ou 75 ans (soit 6 essais de 8 comparaisons d'antidépresseur *versus* placebo sur 1 840 sujets de moyenne d'âge de 73,5 +/- 3,0 ans), les résultats de la méta-analyse n'indiquent pas de différence significative dans les taux de réponse au traitement entre les antidépresseurs et le placebo. L'hétérogénéité est significative dans ce groupe d'essais.

La méta-régression met en évidence que le RR de réponse au traitement antidépresseur *versus* placebo est significativement plus important dans les essais « sujets adultes » que dans les essais « sujets très âgés » (IC95 % : 0,006-0,208 ; p=0,036). Il n'y a pas de différence significative entre ces 2 groupes concernant le RR d'arrêt de l'antidépresseur *versus* placebo pour effet indésirable.

Les auteurs conduisent une méta-analyse post hoc portant spécifiquement sur les essais qui utilisent un seuil d'âge à 55 ou 60 ans, soit 9 essais de 15 comparaisons incluant 2 916 sujets. Les antidépresseurs sont significativement plus efficaces que le placebo pour cette population (taux de réponse pour les antidépresseurs et le placebo de respectivement 46,5 % et 29,8 % ; RR = 1,429 ; IC95 % : 1,241 – 1,642 ; p < 0,0001), avec une hétérogénéité statistiquement significative dans ce groupe d'essais.

Les résultats de l'analyse de variance montrent que les taux de réponse aux antidépresseurs sont significativement plus faibles pour les essais « sujets âgés » que les essais « sujets adultes » (F=8,43 ; p= 0,004). De même, les taux de réponse aux antidépresseurs sont significativement plus faibles pour les essais « sujets très âgés » que les essais « sujets adultes » (F=7,34 ; p=0,008). Il n'y a pas de différence significative dans les taux de réponse au placebo en comparant les essais « sujets adultes » et les essais « sujets âgés » ou les essais « sujets très âgés ».

Conclusions

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que les antidépresseurs sont efficaces dans le traitement de la dépression des sujets âgés de plus de 55 ans, mais une hétérogénéité significative existe entre les essais. Les taux de réponse aux antidépresseurs sont significativement plus faibles chez les sujets âgés dépressifs par comparaison aux sujets adultes dépressifs.

Dans les essais fixant un seuil d'âge à 65 ou 75 ans, les antidépresseurs ne sont pas plus efficaces que le placebo. Le faible nombre d'essais inclus dans cette méta-analyse constitue un biais.

La revue systématique avec méta-analyse de Kok *et al.* de 2012 (178) a pour objectifs de déterminer l'efficacité de différentes classes d'antidépresseurs *versus* placebo chez les sujets âgés dépressifs, de comparer l'efficacité des différents antidépresseurs entre eux, et d'examiner les différences d'efficacité en fonction des sous-groupes de sujets âgés.

Méthode de la revue

Cette revue systématique inclut tous les essais contrôlés randomisés en double aveugle publiés étudiant les antidépresseurs dans la phase aiguë de traitement de la dépression unipolaire chez les sujets âgés d'au moins 55 ans ou décrits comme séniles ou gériatriques.

Les sujets inclus sont ceux souffrant de trouble dépressif caractérisé, de dysthymie, de dépression légère, subclinique ou de dépression non spécifiée.

Les études incluant des sujets atteints de dépression unipolaire et d'autres de dépression bipolaire sont exclues de la revue systématique quand plus de 20 % des sujets sont dans le groupe dépression bipolaire.

La stratégie de recherche documentaire consiste à consulter les bases de données électroniques *Cochrane Controlled Trials Register*, PubMed et Embase (période de recherche : antérieure à janvier 2012), sans restriction de langue. Une recherche manuelle complémentaire d'essais et de revues concernant les sujets âgés est réalisée, incluant les posters et présentations orales.

Dans cette revue, les antidépresseurs inclus sont classés selon la façon suivante :

- les antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés : doxépine, amitriptyline, imipramine, lofépramine, clomipramine, dosulépine, dothiépine, nortriptyline, trimipramine, désipramine, nomifensine, maprotiline ;
- les ISRS : paroxétine, fluoxétine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, sertraline, zimeldine ;
- les « autres antidépresseurs » : bupropion, duloxétine, miansérine, medifoxam, milnacipran, minaprine, mirtazapine, moclobémide, nefazodone, phenelzine, reboxétine, tianeptine, trazodone, venlafaxine, viloxazine.

Le critère principal d'efficacité de la méta-analyse est la rémission, définie par un score sur l'échelle HAM-D inférieur ou égal à 7 ou à 10 selon la version, ou un score inférieur ou égal à 12 sur l'échelle MADRS.

Le critère secondaire est la réponse au traitement définie par une réduction de 50 % du score sur l'échelle HAM-D, MADRS ou une autre échelle, ou un score de 1 ou 2 sur l'échelle CGI-I.

L'extraction des données est réalisée par 2 auteurs indépendamment.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I^2.

Résultats

Les auteurs identifient un total de 155 essais pertinents : après étude des critères d'exclusion, 92 essais sont inclus dans la revue. Les données ne peuvent être extraites dans 29 études, et 12 études sont exclues car elles comparent 2 antidépresseurs appartenant au même groupe selon la classification de la revue. 51 études sont donc incluses dans la méta-analyse.

Analyse 1 : efficacité des antidépresseurs *versus* placebo

L'analyse en combinant les résultats de tous les antidépresseurs montre :

- sur le critère principal d'efficacité, il existe une différence statistiquement significative : il y a plus de rémissions sous antidépresseur que sous placebo (OR : 1,36 ; IC95 % : 1,07 à 1,73 ; I^2 = 46,1 % ; NNT = 14,4 IC95 % : 8,3 à 50) (14 études, 3 394 sujets) ;
- sur le critère secondaire de réponse au traitement, il existe une différence en faveur des antidépresseurs *versus* placebo (OR : 1,78 ; IC95 % : 1,42 à 2,24 ; I^2 = 58,21 % ; NNT = 6,7 IC95 % : 4,8 à 10) (22 études, 4 627 sujets).

Sur ces 2 critères, en limitant les analyses aux seules études incluant des sujets ayant une dépression caractérisée, les résultats ne sont pas significatifs.

L'analyse par groupes d'antidépresseurs montre :

- sur le critère principal d'efficacité, il n'existe pas de différence statistiquement significative sur le nombre de rémissions entre les ATC et le placebo (3 études, 134 sujets), ni entre les ISRS et le placebo (7 études, 2 608 sujets), ni entre les « autres antidépresseurs » et le placebo (4 études, 652 sujets) ;
- sur le critère secondaire de réponse au traitement, il existe une différence en faveur des ATC *versus* placebo (OR : 2,63 ; IC95 % : 1,52 à 4,55 ; I^2 = 5,6 % ; NNT = 4,2 IC95 % : 2,8 à 7,7) (7 études, 314 sujets), en faveur des ISRS *versus* placebo (OR : 1,61 ; IC95 % : 1,18 à 2,20 ; I^2 = 74,5 % ; NNT = 10 IC95 % : 6,7 à 20) (9 études, 3 290 sujets), en faveur des « autres antidépresseurs » *versus* placebo (OR : 1,83 ; IC95 % : 1,21 à 2,78 ; I^2 = 41,0 % ; NNT = 3,5 IC95 % : 3,5 à 14,3) (6 études, 1 023 sujets).

Analyse 2 : comparaison de l'efficacité entre les classes d'antidépresseurs

L'analyse montre :

- sur le critère principal d'efficacité, il n'existe pas de différence statistiquement significative sur le nombre de rémissions entre les ATC et les ISRS (5 études, 631 sujets), ni entre les ATC et les « autres antidépresseurs » (7 études, 575 sujets), ni entre les ISRS et les « autres antidépresseurs » (4 études, 748 sujets) ;

- sur le critère secondaire de réponse au traitement, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les ATC et les ISRS (11 études), ni entre les ATC et les « autres antidépresseurs » (7 études), ni entre les ISRS et les « autres antidépresseurs » (9 études).

Analyse 3 : comparaison de l'efficacité entre les classes d'antidépresseurs dans des sous-groupes de patients

Dans le sous-groupe des patients hospitalisés, il n'y a pas de différence significative sur le nombre de rémissions entre les ATC, les ISRS et les « autres antidépresseurs » (3 études), ni sur la réponse au traitement (5 études).

Dans le sous-groupe des sujets ayant une dépression plus sévère, il n'y a pas de différence significative sur le nombre de rémissions entre les ATC et les ISRS (2 études), ni sur la réponse au traitement (5 études).

Conclusion

L'analyse montre que :

- toutes les classes d'antidépresseurs étudiées dans cette revue sont efficaces sur le critère de réponse au traitement en phase aiguë de la dépression chez les sujets âgés ;
- toutes les classes d'antidépresseurs étudiées dans cette revue sont d'efficacité comparable dans le traitement en phase aiguë de la dépression chez les sujets âgés.

Il existe des biais dans cette revue qui rendent l'interprétation de ces résultats incertaine : les valeurs de I^2 suggèrent une hétérogénéité importante dans les données et le groupe des « autres antidépresseurs » est très hétérogène d'un point de vue pharmacologique.

La revue systématique avec méta-analyse de Huang *et al.* de 2015 (179) a pour objectif d'étudier l'efficacité de la psychothérapie chez les sujets âgés dépressifs.

Méthode de la revue

Cette revue systématique inclut les essais randomisés contrôlés étudiant les effets de la psychothérapie sur la dépression du sujet âgé.

Les sujets inclus doivent être âgés d'au moins 55 ans, avoir un diagnostic de dépression avec au moins une détermination de score sur une échelle d'évaluation de dépression.

La stratégie de recherche documentaire consiste à consulter les bases de données électroniques Pubmed, PsycInfo, et *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (période de recherche : publications antérieures à mai 2012). La recherche est restreinte aux publications de langue anglaise. La recherche est complétée par l'examen de revues récentes et du site sur les essais en psychothérapie : psychotherapyrcts.org.

Les psychothérapies doivent inclure 2 des caractéristiques suivantes :

a. traitement basé sur les principes psychologiques ;
b. traitement pour lequel un manuel est disponible ;
c. traitement avec des composantes spécifiques prévues pour être thérapeutiques.

Les essais sur la bibliothérapie sont inclus dans cette revue.

La sélection des études est faite par 2 auteurs ; l'extraction des données est faite par un auteur et indépendamment contrôlée par un autre auteur.

Le critère principal est le changement de score sur l'échelle de dépression en utilisant le SMD (*standardized mean difference scores*) calculé pour chaque comparaison psychothérapie / contrôle (essais groupés par type de contrôle), et pour toutes les comparaisons combinées.

Plusieurs analyses de sensibilité sont réalisées, en restreignant les essais à ceux :

- utilisant exclusivement l'échelle HRSD ;

- incluant les sujets avec un âge minimum de 60 ans ;
- incluant les sujets avec un diagnostic de trouble dépressif caractérisé ;
- réalisant une psychothérapie en face-à-face ;
- réalisant une psychothérapie individuelle.

Dans une autre analyse, les auteurs examinent la corrélation entre le SMD et l'âge moyen, la durée de l'essai, le nombre de sessions, la sévérité de la dépression avant traitement, l'année de publication, le nombre de sujets inclus et la qualité des essais.

Si plusieurs échelles sont utilisées dans un essai, l'échelle sélectionnée est la suivante par ordre de priorité : HRSD > BDI > *Geriatric Depression Scale* > autre échelle.

L'hétérogénéité est déterminée pour chaque sous-ensemble d'essais par la statistique I^2.

Résultats

Les auteurs sélectionnent un total de 27 essais (37 comparaisons) conduits entre 1981 et 2011, comportant les données de 2 245 sujets.

Les types de psychothérapie inclus sont : la TCC, la thérapie cognitive, la thérapie comportementale, la thérapie de résolution de problème, la thérapie interpersonnelle, la thérapie psychodynamique courte, la bibliothérapie, la thérapie de réminiscence, et un stage « faire face à la dépression ». Les thérapies sont conduites de façon individuelle ou en groupe.

Les types de groupes contrôles sont : la liste d'attente, le traitement usuel (pharmacothérapie ou absence de traitement selon les essais), l'attention, la thérapie de soutien et le placebo.

Les essais sont d'une durée de 4 à 26 semaines (médiane : 7 semaines), avec 4 à 12 sessions de psychothérapie (médiane : 8 sessions).

Sur les 27 essais, 10 font l'objet d'une analyse en intention de traiter et 7 définissent le résultat principal. Dans 11 essais, l'évaluation se fait en aveugle ; dans 8 essais, le caractère aveugle de l'évaluation n'est pas rapporté ; dans les 8 autres essais, l'évaluation du score est une auto-évaluation.

Les résultats de la méta-analyse montrent que :

- Pour toutes les comparaisons combinées, le traitement par psychothérapie est plus efficace que le contrôle : le SMD pour la psychothérapie *versus* le contrôle est de 0,73 (IC95 % : 0,51 – 0,95 ; z=6,42, p<0,00001). L'hétérogénéité est significative pour toutes les comparaisons combinées (I^2=84 % ; p<0,00001).
- Le SMD varie selon le type de contrôle :
  - placebo (3 comparaisons) : SMD = 0,05 (IC95 % : -0,16 à 0,26 ; I^2=0 %) ;
  - traitement habituel (8 comparaisons) : SMD = 0,28 (IC95 % : 0,02 à 0,53 ; I^2=71 %) ;
  - thérapie de soutien (5 comparaisons) : SMD = 0,39 (IC95 % : 0,16 à 0,61 ; I^2=0 %) ;
  - liste d'attente (15 comparaisons) : SMD = 0,94 (IC95 % : 0,71 à 1,17 ; I^2=34 %) ;
  - contrôle d'attention (6 comparaisons) : SMD = 1,36 (IC95 % : 0,36 à 2,37 ; I^2=93 %).

Les résultats de l'analyse de sensibilité sont les suivants :

- essais restreints à ceux utilisant l'échelle HRSD (n=20/37) : SMD similaire à ceux des essais utilisant d'autres échelles (0,72 *versus* 0,72) ;
- essais restreints à ceux dont les sujets ont au moins 60 ans, et ceux où la psychothérapie est réalisée en face-à-face : pas d'effet significatif sur le SMD ;
- essais restreints à ceux incluant seulement des troubles dépressifs caractérisés : abaissement du SMD de 0,73 à 0,64 ;
- le SMD est similaire dans les thérapies en face-à-face et la bibliothérapie, mais un peu plus important dans les essais utilisant la thérapie de groupe que dans ceux utilisant la thérapie individuelle.

Les analyses mettent en évidence que le SMD est modestement associé avec la durée d'essai (p=0,01) ; fortement associée avec la qualité de l'étude (p=0,0002), le nombre de sujets (p=0,005), et l'année de publication (p<0,0001) ; et non associé de façon significative avec la moyenne d'âge, la sévérité de la dépression, ou le nombre de sessions.

Conclusions

Cette méta-analyse met en évidence que la psychothérapie est un traitement efficace de la dépression du sujet âgé. La magnitude d'effet varie significativement selon le type de groupe contrôle. Les psychothérapies produisent des effets importants quand elles sont comparées aux listes d'attente et aux contrôles d'attention, mais des effets faibles ou modérés quand elles sont comparées avec la thérapie de soutien et les traitements usuels.

Il est à noter que les effets des psychothérapies chez les sujets très âgés n'ont pas été étudiés dans cette méta-analyse dont les essais incluent des sujets assez peu âgés (> 55 ans).

La revue systématique avec méta-analyse de Kirkham *et al.* de 2016 (180) a pour objectif d'étudier l'efficacité de la thérapie de résolution de problème chez les sujets âgés dépressifs.

Méthode de la revue

Cette revue systématique inclut tous les essais contrôlés randomisés comparant la thérapie de résolution de problème à une condition de contrôle (mise sur liste d'attente, soins habituels), à un contrôle de type psychoéducation ou autre type de psychothérapie. Les études retenues doivent inclure une population de sujets participant d'âge moyen supérieur à 60 ans ayant un diagnostic de dépression caractérisée.

Les études évaluant seulement d'autres troubles dépressifs comme la dysthymie ou la dépression mineure ou subclinique sont exclues.

La stratégie de recherche documentaire consiste à consulter les bases de données électroniques Medline, Embase, PsychINFO, CINAHL et la base *Cochrane* (période de recherche antérieure à février 2014).

Le critère principal d'efficacité de la méta-analyse est le changement des symptômes dépressifs avec la thérapie de résolution de problème comparativement aux conditions de contrôle. Ces changements sont mesurés grâce à une échelle de mesure de score de dépression avant le début de la thérapie de résolution de problème et à la fin de cette thérapie.

Le taux de réponse au traitement et le taux de rémission, l'évolution du niveau d'incapacité et les sorties d'essais sont les critères secondaires de cette méta-analyse.

La sélection des études est faite par 2 auteurs indépendamment, de même que l'extraction des données.

La taille d'effet est calculée avec la valeur d de Cohen.

L'hétérogénéité des études est jugée sur la statistique I^2.

Une analyse en sous-groupe est conduite selon que les participants ont ou n'ont pas une dysfonction exécutive en début de traitement. Une comparaison de la thérapie de résolution de problème avec d'autres types de psychothérapie des groupes contrôle est réalisée. Une autre analyse concerne la durée de la thérapie de résolution de problème : inférieure à 8 semaines *versus* supérieure à 8 semaines.

Résultats

Les auteurs identifient un total de 9 essais réunissant les critères d'inclusion.

Ces essais concernent 569 sujets : 290 dans le groupe thérapie de résolution de problème et 279 dans les groupes contrôles, avec un nombre médian de 44 sujets par bras d'étude.

L'âge moyen varie de 65,2 à 80,5 ans, avec une prépondérance de femmes et de sujets suivis en ambulatoire.

Toutes les études sauf une étude de 30 participants excluent les sujets déments (MMS<24).

Quatre études incluent des patients avec une détérioration cognitive exécutive.

Toutes les études incluent uniquement des sujets avec une dépression caractérisée, sauf une étude de 78 participants qui incluent 29,7 % de sujets avec des troubles dépressifs non spécifiés et 5,1 % avec une dysthymie.

La thérapie de résolution de problème est réalisée de façon individuelle sauf dans une étude de 221 sujets.

Dans la majorité des études, la thérapie de résolution de problème est réalisée de façon hebdomadaire, et la durée de traitement varie entre 5 et 12 séances. La durée moyenne de suivi est de 12 semaines.

Le groupe contrôle consiste en thérapie de soutien dans 4 études et une mise sur liste d'attente ou des soins habituels pour les autres études.

Les auteurs jugent la qualité des études incluses satisfaisante.

Six essais étudient l'efficacité de la thérapie de résolution de problème en mesurant les changements sur l'échelle HRSD. Il y a une réduction significative du score sur l'échelle HRSD en faveur de la thérapie de résolution de problème *versus* les conditions de contrôle (MD = -6,94 ; IC95 % : -10,90 à -2,97 ; Z=3,43 ; p=0,0006). L'effet de taille correspondant est grand (d = 1,15 ; IC95 % : 1,76 à 0,55). Il existe une hétérogénéité statistiquement significative entre les études de cette méta-analyse (Q = 64,26 ; p<0,0001 ; I^2 = 92 %).

Trois essais étudient l'efficacité de la thérapie de résolution de problème en mesurant les changements sur l'échelle BDI. Une étude est exclue de la méta-analyse car la durée de traitement de 2 semaines est trop courte comparativement aux autres études qui durent entre 6 et 12 semaines. Il y a une réduction significative du score sur l'échelle BDI en faveur de la thérapie de résolution de problème *versus* les conditions de contrôle (MD = -12,21 ; IC95 % : -24,07 à -0,36 ; Z=2,02 ; p=0,04). L'effet de taille correspondant est grand (d = 2,00 ; IC95 % : 3,89 à 0,10). Il existe une hétérogénéité statistiquement significative entre les études de cette méta-analyse (Q = 23,33 ; p<0,0001 ; I^2 = 96 %).

Deux essais étudient l'efficacité de la thérapie de résolution de problème en mesurant les changements sur la *Geriatric Depression Scale* (GDS). Il y a une réduction significative du score sur l'échelle GDS en faveur de la thérapie de résolution de problème *versus* les conditions de contrôle (MD = -6,73 ; IC95 % : -8,62 à -4,85 ; Z=7,01 ; p<0,00001). L'effet de taille correspondant est grand (d = 1,27 ; IC95 % : 0,68 à 1,85). Il n'existe pas d'hétérogénéité statistiquement significative entre les études de cette méta-analyse.

Une étude rapporte un taux de rémission de 45,6 % dans le groupe thérapie de résolution de problème *versus* 27,8 % dans le groupe contrôle (OR : 2,17 ; IC95 % : 1,13 à 4,18 ; p=0,012).

Deux essais étudient l'effet de la thérapie de résolution de problème sur l'incapacité en utilisant une échelle de l'OMS : WHODAS-II. Il y a une réduction significative du score sur l'échelle WHODAS-II en faveur de la thérapie de résolution de problème *versus* les conditions de contrôle (MD = -3,62 ; IC95 % : -4,08 à -2,43 ; Z=5,96 ; p<0,00001). L'effet de taille correspondant est : d = 0,66 ; IC95 % : 0,93 à 0,39). Il n'existe pas d'hétérogénéité statistiquement significative entre les études de cette méta-analyse.

Sur le critère des sorties d'essais, il n'y a pas de différence significative entre les groupes comparés : 13,7 % dans le groupe thérapie de résolution de problème *versus* 11,4 % dans le groupe contrôle, soit OR : 1,20 ; IC95 % : 0,72 à 2,00 ; p=0,48.

Dans l'analyse par sous-groupes :

- la thérapie de résolution de problème est statistiquement plus efficace que la thérapie de soutien (3 études, MD = -4,32 ; IC95 % : -6,41 à -2,23 ; Z=4,05 ; p<0,0001 ; d=0,75) ;
- la thérapie de résolution de problème est statistiquement plus efficace que mise en liste d'attente ou les soins habituels (5 études, MD = -9,62 ; IC95 % : -15,89 à -3,35 ; Z=3,01 ; p=0,003 ; d=1,54) ;
- la thérapie de résolution de problème est efficace dans la population avec et sans dysfonction exécutive, sans différence significative entre ces sous-groupes ;
- la thérapie de résolution de problème est efficace dans les études réalisant plus de 8 séances ou moins de 8 séances, sans différence significative entre ces sous-groupes.

Conclusions

Malgré le faible nombre d'études incluses dans cette méta-analyse récente et le faible nombre de sujets participants, la thérapie de résolution de problème apparait être un traitement efficace de la dépression du sujet âgé, y compris avec des dysfonctions exécutives. Cette méta-analyse ne permet pas de déterminer l'efficacité à long terme de la thérapie de résolution de problème, ni sa place comparativement à d'autres psychothérapies (TCC, psychothérapie interpersonnelle) et aux antidépresseurs.

► Étude de cohorte

Pour répondre à la question, l'étude de cohorte suivante a été sélectionnée :

- étude de cohorte de Coupland *et al.* de 2011 (181).

Une étude de cohorte de Coupland *et al.* de 2011 (181) a pour objectifs d'étudier l'association entre un traitement par antidépresseur et le risque de survenue de plusieurs événements indésirables chez les sujets âgés dépressifs, et d'examiner les risques par classe d'antidépresseurs, durée de traitement et dose.

Méthode

La population de cette étude de cohorte est constituée de tous les patients enregistrés dans la base de données de soins primaires du Royaume-Uni QResearch ayant un diagnostic enregistré de dépression posé à l'âge d'au moins 65 ans sur la période du 1er janvier 1996 au 31 décembre 2007.

Les critères d'exclusion sont : sujets de plus de 100 ans ; sujets résidents temporaires ; sujets ayant un diagnostic de dépression ou une prescription d'antidépresseur dans les 12 mois avant leur épisode enregistré de dépression ; schizophrénie, trouble bipolaire et autres types de psychoses.

La date d'entrée dans l'étude de chaque sujet est définie comme la date du premier diagnostic enregistré de dépression après l'âge de 65 ans dans la période d'étude ou la date de première prescription d'un antidépresseur après l'âge de 65 ans si cela se produit avant la date enregistrée de dépression.

La cohorte est suivie jusqu'au 31 décembre 2008. Les événements examinés jusqu'à cette date concernent : la mortalité toutes causes confondues ; les tentatives de suicide ; les infarctus du myocarde ; les accidents vasculaires cérébraux (AVC)/accidents ischémiques transitoires (AIT) ; les chutes ; les fractures (membre supérieur, membre inférieur, côte, crâne, vertèbre, pelvis) ; saignements gastro-intestinaux hauts ; épilepsie/convulsions ; accidents de la circulation ; réactions indésirables médicamenteuses (éruptions bulleuses incluses) ; et hyponatrémie.

Trois autres risques sont examinés : mort cardiaque subite ; suicide ; et surdose d'antidépresseurs, mais le nombre de sujets identifiés présentant ces événements est faible, ce qui limite l'analyse qui peut être faite.

Les antidépresseurs sont classés en 4 catégories :

- Antidépresseurs tricycliques et apparentés (ATC) ;

- IMAO ;
- ISRS ;
- Autres antidépresseurs.

La durée d'exposition à chaque antidépresseur utilisé et la dose sont déterminés.

Les potentielles variables de confusion incluses dans l'analyse sont : l'âge à l'entrée dans l'étude ; le sexe ; l'année de diagnostic de dépression ; diagnostic précédemment enregistré de dépression avant l'âge de 65 ans ; sévérité de la dépression ; tabagisme ; comorbidités (maladie coronarienne, diabète, hypertension, AVC/AIT, cancer, démence, épilepsie/convulsions, maladie de Parkinson, hypothyroïdisme, trouble obsessionnel compulsif) ; utilisation d'autres médicaments et antécédents de chutes.

L'analyse consiste à calculer le *hazard ratio* (HR) et l'intervalle de confiance à 95 % pour plusieurs événements en fonction du traitement antidépresseur utilisé, en ajustant et en n'ajustant pas aux variables de confusion.

L'analyse principale examine l'association entre les événements et l'utilisation de chaque classe d'antidépresseurs. Une autre analyse permet de comparer directement le groupe des ISRS et le groupe des autres antidépresseurs avec les ATC concernant le risque de chaque événement étudié. Les antidépresseurs sont aussi étudiés d'un point de vue individuel.

Une analyse est faite selon 3 catégories en fonction de la dose utilisée (≤0,5 dose définie journalière (DDJ) ; >0,5 et ≤1,0 DDJ ; et >1,0 DDJ). La durée d'exposition à l'antidépresseur au moment de l'événement ou la date d'arrêt de l'antidépresseur au moment de l'événement sont étudiées.

Résultats

Après exclusion selon les critères définis dans la partie méthode, les auteurs recensent un total de 60 746 sujets dans la base QResearch avec un diagnostic de dépression posé à l'âge d'au moins 65 ans sur la période entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 2007. Pour 69,6 % d'entre eux la dépression est légère, modérée pour 25,7 % et sévère pour 4,7 %.

Durant le suivi, 54 038 (89,0 %) sujets reçoivent au moins une prescription d'antidépresseur. La moyenne d'âge de la cohorte est de 75 ans ; 33,3 % des sujets sont des hommes, 66,7 % des femmes. Chaque sujet est suivi pendant une durée moyenne de 5 ans (SD 3,3 ans).

La durée médiane de traitement antidépresseur durant le suivi est de 364 jours (écart interquartile 91 – 1 029 jours).

Les ISRS sont prescrits dans 54,7 % des prescriptions, les ATC dans 31,6 % et les autres antidépresseurs dans 13,5 %. Les IMAO sont prescrits dans 0,2 % des prescriptions. Ce faible pourcentage ne permet pas de réaliser des analyses et les sujets sous IMAO sont exclus.

De faibles doses (≤0,5 DDJ) sont utilisées pour les ATC dans 70,0 % des prescriptions, comparé à 13,8 % pour les ISRS et 19,2 % pour le groupe des autres antidépresseurs.

Les 10 molécules les plus prescrites (93,6 % des prescriptions) sont :

- Groupe des ISRS : citalopram ; fluoxétine ; paroxétine ; sertraline ; escitalopram ;
- Groupe des ATC : amitriptyline ; dosulépine ; lofepramine ;
- Groupe des autres antidépresseurs : venlafaxine ; mirtazapine.

Toutes les classes d'antidépresseurs sont associées avec un risque significativement augmenté de mortalité toutes causes confondues, de tentatives de suicide, de chutes, de fractures, et de saignements gastro-intestinaux hauts comparativement à la non utilisation d'antidépresseur.

Les ISRS et les autres antidépresseurs sont associés avec un risque significativement augmenté de AVC / AIT, et d'épilepsie/convulsions comparativement à la non utilisation d'antidépresseur.

Les ISRS sont également associés avec un risque significativement augmenté d'infarctus du myocarde et d'hyponatrémie comparativement à la non utilisation d'antidépresseur.

Les associations avec les événements indésirables diffèrent significativement entre les classes d'antidépresseurs pour 7 événements :

- les ISRS sont associés avec un taux significativement plus élevé de mortalité (HRa = 1,32 ; IC95 % : 1,26 à 1,39), d'AVC / AIT (HRa = 1,15 ; IC95 % : 1,05 à 1,26), de chutes (HRa = 1,27 ; IC95 % : 1,20 à 1,35), de fractures (HRa = 1,26 ; IC95 % : 1,15 à 1,37), d'épilepsie/convulsions (HRa = 1,80 ; IC95 % : 1,32 à 2,43), et d'hyponatrémie (HRa = 1,44 ; IC95 % : 1,19 à 1,75) comparativement aux ATC ;
- le groupe des autres antidépresseurs est associé avec un taux significativement plus élevé de mortalité (HRa = 1,43 ; IC95 % : 1,33 à 1,54), de tentatives de suicide (HRa = 3,04 ; IC95 % : 2,21 à 4,17), d'AVC / AIT (HRa = 1,35 ; IC95 % : 1,18 à 1,54), de fractures (HRa = 1,31 ; IC95 % : 1,15 à 1,50), et d'épilepsie/convulsions (HRa = 2,20 ; IC95 % : 1,46 à 3,30) comparativement aux ATC.

Les ATC n'ont le HR ajusté le plus élevé pour aucun des événements, et ne sont pas associés à un taux significativement plus élevé d'aucun événement comparés aux ISRS ou aux autres antidépresseurs.

Au niveau individuel :

- la mirtazapine est associée avec le HR ajusté le plus élevé pour les tentatives de suicide et un des plus élevés pour la mortalité et les AVC / AIT ;
- la venlafaxine est associée avec le HR ajusté le plus élevé pour les AVC / AIT, les fractures, et l'épilepsie/convulsions, et un des plus élevés pour la mortalité et les tentatives de suicide ;
- le citalopram est associé avec le HR ajusté le plus élevé pour les chutes ;
- le citalopram, l'escitalopram et la fluoxétine sont associés avec un risque significativement augmenté d'hyponatrémie qui n'est pas trouvé avec la paroxétine et la sertraline.

L'analyse montre une tendance significative ($p<0,01$) pour l'association entre la dose d'ATC et d'ISRS et la mortalité, les chutes et l'épilepsie/convulsions.

Le risque absolu à un an de mortalité toutes causes confondues est de 7,04 % pour les sujets non utilisateurs d'antidépresseur, 8,12 % pour les sujets sous ATC, 10,61 % pour les sujets sous ISRS, et 11,43 % pour les sujets sous autres antidépresseurs.

<u>Conclusion</u>

Les ISRS et le groupe des autres antidépresseurs sont associés avec un risque augmenté de plusieurs événements indésirables comparés aux ATC dans cette cohorte de sujets âgés dépressifs britanniques de plus de 65 ans.

Au niveau individuel, mirtazapine et venlafaxine sont associées avec le risque le plus élevé pour certains événements.

Il s'agit d'une étude observationnelle soumise à des biais potentiels (biais d'indication, biais de confusion résiduels).

► Conclusion

Le traitement de la dépression ne doit pas se limiter à un traitement pharmacologique (171). Les recommandations indiquent que les psychothérapies doivent être proposées aux personnes âgées dépressives (8, 11, 171, 172) car elles sont efficaces et limitées uniquement par la détérioration cognitive (5). Les psychothérapies peuvent avoir un effet supérieur à celui des antidépresseurs (6). Il n'existe pas de preuve permettant de privilégier une psychothérapie plutôt qu'une autre (118).

Les psychothérapies recommandées en première intention chez le sujet âgé en cas d'épisode dépressif d'intensité légère à modérée sont :

- la TCC (5, 118, 163, 173) ;
- la psychothérapie interpersonnelle (5, 118) ;
- la thérapie de résolution de problème (3, 118, 163, 173), adaptée pour traiter une dépression associée avec une dysfonction exécutive importante (6) ;
- l'activation comportementale/la thérapie comportementale (118, 173) ;
- la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (118) ;
- l'exercice physique (5, 173) ;
- la thérapie psychodynamique (5) ;
- la thérapie d'acceptation et d'engagement (118).

Une association d'antidépresseur + psychothérapie est recommandée chez les sujets âgés ayant une dépression sévère (11). Les interventions qui associent les composantes psychologique, pharmacologique et socio-environnementale sont une approche importante (171).

Une relation de soutien doit être proposée aux sujets âgés et si besoin à leurs aidants (11, 173). L'engagement des membres de la famille et des amis en tant que partenaires des soins est important, aussi bien en tant que sources d'information qu'en tant que sources de rupture d'isolement (171).

Les antidépresseurs

Les données disponibles sont insuffisantes pour estimer précisément l'efficacité des antidépresseurs chez les sujets âgés de plus de 65 ans (10). Les antidépresseurs doivent être envisagés dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés chez les sujets âgés (171, 172). Un traitement par antidépresseur en monothérapie est recommandé pour minimiser les effets indésirables et les interactions médicamenteuses (56). Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les classes d'antidépresseurs dans le traitement de la dépression du sujet âgé (11).

Le choix de l'antidépresseur doit être guidé par l'expérience antérieure du patient avec un antidépresseur, les comorbidités et par les effets secondaires de l'antidépresseur (173).

Les ISRS, les IRSNA et les autres antidépresseurs sont à prescrire en priorité par rapport aux ATC et aux IMAO (4).

Les ISRS sont recommandés en première intention (5, 8, 11, 56, 163). Les ISRS et les ATC ne présentent pas de différence significative en termes d'efficacité, mais les ISRS sont une meilleure option de traitement au regard des effets indésirables des ATC. Dans le cas d'une polymédication, il faut choisir un ISRS avec un faible risque d'interaction médicamenteuse (8, 56).

Selon une recommandation (56) la venlafaxine et la duloxétine sont recommandées en seconde intention en raison des hypotensions et des effets anticholinergiques. Selon une seule recommandation certains antidépresseurs sont recommandés en première intention à savoir duloxétine, mirtazapine, nortriptyline (niveau de preuve 1), citalopram/escitalopram, desvenlafaxine, sertraline, venlafaxine, vortioxétine (niveau de preuve 2) (163).

Posologie

Il est recommandé de consulter des sites de référence tels que le site de l'ANSM; les RCP des médicaments pour la posologie, les effets indésirables, les contre-indications, les précautions d'emploi des antidépresseurs.

Une vigilance est nécessaire lorsque que l'on traite les patients très âgés (>75 ans) (163). Les sujets âgés doivent débuter le traitement à une dose faible et la posologie doit être lentement augmentée (8, 10, 93, 163).

Chez les sujets âgés, la réponse aux antidépresseurs peut être plus longue que chez les sujets plus jeunes (6). Les sujets âgés nécessitent un ajustement des doses en cas d'insuffisance

rénale ou hépatique (4, 10, 56). Il peut être nécessaire de titrer les doses pour rechercher l'efficacité du traitement (10).

L'évaluation de la réponse thérapeutique doit être faite toutes les 2 à 4 semaines (56). Chez les sujets âgés fragiles, une période de consolidation à la même dose efficace est recommandée durant 12 mois pour un premier épisode dépressif (11). Il existe un risque élevé de rechute en cas de comorbidités (6, 163).

Effets secondaires des médicaments

Un sujet âgé sous antidépresseur doit être surveillé étroitement concernant les effets indésirables médicamenteux (8).Certains effets indésirables des antidépresseurs sont plus fréquents chez les sujets âgés (163, 172) :

- perte osseuse (163) ;
- syndrome sérotoninergique (163) ;
- effets anticholinergiques (4, 10) ;
- effet extrapyramidal (163) ;
- hypotension orthostatiques (4, 10) ;
- cardiovasculaires (10) ;
- nausées et la somnolence (172) ;
- risque de chutes, et de fractures (163, 172) ;
- risque d'hyponatrémie (163, 172) ;
- de saignements gastro-intestinaux (3, 163) ;
- d'allongement de l'intervalle QT avec le citalopram (163).

Les effets secondaires avec les ISRS incluent l'insomnie, l'agitation, les maux de tête, les dysfonctions sexuelles, les troubles gastro-intestinaux (comprenant les saignements digestifs, des précautions doivent être prises en conséquence si le patient prend de l'aspirine) et une hyponatrémie (173). Une surveillance de la natrémie est à envisager une semaine après le début d'un traitement par ISRS et après chaque modification de dosage, particulièrement en cas de traitement concomitant par diurétiques ou en cas d'insuffisance rénale (8).

Des preuves récentes de risque accru d'effets indésirables avec les antidépresseurs les plus récents doivent être prises en compte et réévaluées (10).

Quand le traitement n'apporte pas d'amélioration envisager un problème de :

- compliance ;
- comorbidités ;
- prescription de traitements concomitants ;
- prise d'alcool en excès ;
- d'isolement ;
- ou diagnostiquer une démence vasculaire (173).

2.4 La femme enceinte et allaitante (évaluation, prise en charge)

2.4.1 Les outils d'aide au diagnostic chez la femme enceinte et allaitante

Dans ce paragraphe sont présentés successivement les outils d'aide au diagnostic suivant :

- l'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) ;
- le *Patient Health Questionnaire* (PHQ).

► L'*Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS)

Pour répondre à cette question ont été sélectionnées :

- 4 recommandations :

  - du *National Health Service* (NHS) *Choices* en 2014 (87) ;
  - de l’*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2016, 2013 et 2012 (5, 55, 130) ;
  - de l’Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
  - du *Department of Veterans Affairs* (DVA) en 2009 (7).
- 1 méta-analyse :
  - méta-analyse de Kozinsky et Dudas de 2015 (182)
- 12 études :
  - étude de Castro Dias et Figueiredo de 2015 (183) ;
  - étude de Meijer *et al.* de 2014 (184) ;
  - étude de Töreki *et al.* de 2014 (185) ;
  - étude de Töreki *et al.* de 2013 (186) ;
  - étude de Bergink *et al.* 2011(187) ;
  - étude de Ji *et al.* de 2011 (188) ;
  - étude de Su *et al.* de 2007 (189) ;
  - étude de Teissèdre et Chabrol de 2004 (190) ;
  - étude de Teissèdre et Chabrol de 2004bis (191) ;
  - étude de Adouard *et al.* de 2005 (192) ;
  - étude de Garcia-Esteve *et al.* de 2003 (193) ;
  - étude de Guedeney et Fermanian de 1998 (194).

Recommandations

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (87). Ces recommandations indiquent en 2014 :

En période postnatale envisager d’utiliser l’*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS).

Les recommandations nord américaines de l’*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5, 55, 130). Ces recommandations indiquent en 2016, 2013 et 2012 :

La période périnatale s’étend depuis la conception jusqu’à la 1ère année post-partum

L’utilisation en routine d’outils de dépistage auto-rapportés qui ont été validés chez la femme enceinte ne doit pas supplanter le diagnostic clinique. Le dépistage maternel est fortement recommandé suivi d’un entretien clinique pour celles qui ont un score au-dessus du seuil recommandé.

L’*Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS) est un bon moyen efficace pour identifier les patients à risque pour une dépression périnatale. L’EPDS est un outil facile à administrer et qui a fait la preuve d’être un outil de dépistage efficace

Les femmes qui ont un score > 13 ont vraisemblablement une dépression de sévérité variable.

L’EPDS ne doit pas passer outre le jugement clinique. Une évaluation clinique attentive doit être réalisée pour confirmer le diagnostic. L’échelle indique comment la femme s’est sentie durant la semaine précédente. Dans les cas douteux il peut être utile de répéter la passation de l’échelle 2 semaines plus tard. L’échelle ne détecte pas les femmes qui ont une anxiété, des phobies ou des troubles de la personnalité.

Les recommandations canadiennes de l’Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15). Ces recommandations de 2012 rapportent que l’*Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS) est un outil validé qui peut servir à évaluer la symptomatologie dépressive en période péri ou postnatale.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations indiquent en 2009 :

La femme doit être dépistée pour la dépression dès son 1er contact avec un service de santé aussi bien en période anténatale que post natale (recommandation de grade B)

Le dépistage de la dépression doit être réalisé avec soit l'*Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS), soit le *Patient Heath Questionnaire-2* (PHQ-2) (recommandation de grade B).

En période post-partum, le dépistage est typiquement recommandé à 4 à 6 semaines et de 3 à 4 mois (recommandation de grade C).

Méta-analyses

Une méta-analyse de Kozinsky et Dudas de 2015 (182) incluant 11 études a pour objectifs :

- (i) d'identifier toutes les études de validation anténatale de l'EPDS et d'en présenter la méthodologie ;
- (ii) évaluer l'association entre la prévalence de la dépression anténatale et les valeurs prédictive positive et négative de l'EPDS ; l'interrelation entre les taux de faux positifs et de faux négatifs dans les études de validation.

Méthode

La stratégie de recherche documentaire est faite dans MEDLINE, EMBASE, ISI, CINAHL, *Cochrane Library* et PsycINFO (période de 1987 à décembre 2013). La sélection des études et l'extraction des données sont faites par deux auteurs. La qualité des études est évaluée à l'aide d'une cotation basée sur le *York CRD system*.

Les auteurs évaluent la sensibilité (Se), spécificité (Sp). Les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) sont estimées en considérant, dans la population générale, différentes prévalences de dépression au cours de la grossesse (5 %, 10 %, 15 %, 20 % ou 25 %).

Résultats

Au total 11 études sont identifiées, le score seuil optimal pour une dépression caractérisée varie de 5,5 à 14,5. Seules 2 études évaluent les performances de l'EPDS aux différents trimestres de la grossesse et elles trouvent des seuils optimaux différents.

Dans les 4 études concernant une dépression caractérisée, ce diagnostic de référence est basé sur le *Mini International Neuropsychiatric Interwiew* (MINI ; n=3), le *Golberg's Standardized Psychiatric Interview* (n=1), le *primary Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD, n=1) ou le *Structured Clinical Interwiew for DSM-IV* (n=4).

Tableau 57. Résumé des statistiques de performance de l'*Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS) dans la détection d'une dépression anténatale à différentes valeurs seuils d'après Kozinsky et Dudas, 2015 (182).

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
1er trimestre				
Dépression caractérisée au seuil EPDS ≤ 9/10	0,71	0,92	0,22	0,99
Dépression caractérisée au seuil EPDS > 9/10	0,81	0,97	0,58	0,99
Total	0,80	0,96	0,5	0,99
2e trimestre				
Dépression caractérisée au seuil EPDS ≤ 9/10	0,70	0,92	0,22	0,99
Dépression caractérisée au seuil EPDS > 9/10	0,88	0,97	0,58	0,99
Total	0,75	0,96	0,5	0,99
3e trimestre				
Dépression caractérisée au seuil EPDS ≤ 9/10	0,70	0,92	0,22	0,99
Dépression caractérisée au seuil EPDS > 9/10	0,88	0,97	0,58	0,99
Total	0,75	0,96	0,5	0,99

VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative

Conclusion

En raison des différences de conception des études et des variations d'adaptation culturelle et linguistique, il reste une incertitude quant à la comparabilité des estimations de sensibilité et de spécificité des différentes versions EPDS.

Études non randomisées

Une étude de Castro Dias et Figueiredo de 2015 (183), transversale incluant 247 femmes a pour objectif de valider et de déterminer les valeurs psychométriques de l'EPDS, du *Beck Depression Inventory* (BDI) et du *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) pour une dépression caractérisée au 2ème trimestre de grossesse.

Méthode

Les femmes sont recrutées dans un hopital général au Brésil, lors d'une visite de suivi au 2ème trimestre de grossesse. Le diagnostic de référence de dépression caractérisée est établi selon les critères du DSM-IV, en se basant sur le *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Toutes les échelles sont administrées en aveugle de leurs résultats mutuels.

Les auteurs évaluent la consistance interne (coefficient α de Cronbach), la correlation entre les échelles (coefficient de Spearman), l'aire sous la courbe (*Receiving Operating Curve*-ROC), la sensibilité (Se), spécificité (Sp). Ils déterminent le meilleur score seuil en se basant sur l'index de Youden (Se + Sp -1).

Résultats

Les 247 femmes incluses dans l'analyse ont le plus souvent entre 20-39 ans (79 %), sont multipares (53 %). Comparées aux femmes qui n'ont pas de dépression, les 41 femmes qui ont une dépression caractérisée (17,3 %) sont le plus souvent multipares (23,2 % *vs* 9,4 %), ont un antécédent d'avortement (25,3 % *vs* 13,4 %) ou d'agression (29,3 % *vs* 8,4 %), n'ont pas d'aide prénatale (35,7 % *vs* 15,5 %) et ont une grossesse non planifiée (20,4 % *vs* 11,2 %).

Le tableau 58 ci-dessous indique que les 3 échelles ont une aire sous la courbe ROC >0,85 ; la corrélation EPDS-BDI est la plus forte (coefficient de Spearman de 0,79) et le BDI a la consistance interne la plus élevée (coefficient de Cronbach de 0,90).

Tableau 58. Aire sous la courbe, consistance interne et correlation entre échelles d'après Castro Dias et Figueiredo, 2015 (183)

	Aire sous la courbe (IC95 %)	Coeffcient de Spearman	Coefficient de Cronbach
EPDS	0,85 ± 0,093 (0,78 - 0,91)	BDI : 0,7946 HDRS : 0,6716	0,8717
BDI	0,90 ± 0,02 (0,85 - 0,94)	HDRS : 0,7006	0,9042
HDRS	0,96 ± 0,02 (0,81 - 0,91)	-	0,8179

Le tableau 59 ci-dessous indique que le score seuil optimal est ≥ 11 pour l'EPDS (Se de 81 % et Sp de 73 %), ≥ 15 pour le BDI (Se de 82 % et Sp de 84 %) et ≥ 9 pour le HDRS (Se de 87 % et Sp de 77 %).

Tableau 59. Caractéristiques psychométriques des échelles d'après Castro Dias et Figueiredo, 2015 (183)

	Seuil	Se	Sp	CC	VR+	VR-	Youden
EPDS	≥ 8 ≥ 9 ≥ 10	89,47 86,84 84,21	58,00 62,67 68,00	64,36 67,55 71,28	2,1303 2,3261 2,6316	0,1815 0,21 0,2322	47,47 49,51 52,21

	Seuil	Se	Sp	CC	VR+	VR-	Youden
	≥ 11	**81,58**	**73,33**	**75,00**	**3,0592**	**0,2512**	**54,91**
	≥ 12	73,68	75,33	75,00	2,9872	0,3493	49,01
	≥ 13	71,05	80,00	78,19	3,5526	0,3618	51,05
	≥ 14	68,42	82,67	79,79	3,9474	0,382	51,09
BDI	≥ 12	90,00	75,13	78,14	3,6184	0,1331	65,13
	≥ 13	84,00	76,65	78,14	3,5974	0,2087	60,65
	≥ 14	82,00	80,20	80,57	4,1421	0,2244	62,20
	≥ 15	**82,00**	**84,26**	**82,81**	**5,211**	**0,2136**	**66,26**
	≥ 16	78,00	86,29	84,62	5,6911	0,2549	64,29
	≥ 17	72,00	82,29	85,43	6,4473	0,3152	60,83
	≥ 18	70,00	88,83	85,83	6,895	0,3339	59,85
	≥ 19	70,00	93,40	88,66	10,6077	0,3212	63,40
HDRS	≥ 6	95,92	56,08	64,29	2,1842	0,0728	52,00
	≥ 7	93,88	62,96	69,33	2,5347	0,0972	56,84
	≥ 8	89,80	67,72	72,27	2,7522	0,1527	57,52
	≥ 9	**87,76**	**74,60**	**77,31**	**3,4554**	**0,1641**	**62,36**
	≥ 10	75,51	78,84	78,15	3,5679	0,3106	54,36
	≥ 11	75,51	81,84	80,25	4,0776	0,3006	56,99
	≥ 13	63,31	85,71	81,51	4,5714	0,4048	51,02

EPDS : *Edinburgh Postnatal Depression Scale* ; BDI : *Beck Depression Inventory* ; HDRS : *Hamilton Depression rating Scale* -17 items ; Se : sensibilité en % ; Sp : spécificité en %; CC :% sujets correctement classés ; VR+ : rapport de vraisemblance positive ; VR- : rapport de vraisemblance négative ; Youden : index de Youden.

Avec ces scores seuils optimaux, la prévalence de la dépression caractérisée qui est de 17,3 % selon le diagnostic de référence, est estimée à 32,6 % (IC95 %=23,7-43) avec l'EPDS, à 25 % (IC95 %=17,1-35) avec le BDI et à 38 % (IC95 %=28,6-48,5 %) avec le HDRS.

Conclusion : Cette étude montre que l'EPDS, le BDI et le HDRS peuvent être utilisés comme outil de dépistage d'une dépression anténatale. Au score seuil optimal, permettant le moins d'erreurs de classement, le BDI donne une meilleure sensibilité et spécificité que l'EPDS et que le HDRS.

Une étude de Meijer *et al.* de 2014 (184), de cohorte réalisée en Hollande, incluant 1 620 femmes enceintes a pour objectif d'évaluer si l'EPDS administrée en période prénatale peut prédire la survenue de symptomes dépressifs en post partum et si une version à 2 items de l'EPDS a des capacités de prédiction similaires que la version à 10 items.

Méthode

C'est une analyse de données de la *Pregnancy Anxiety and Depression study* qui est une cohorte prospective dans 109 centres de soins primaires en gynécologie et 7 hôpitaux. L'inclusion est proposée à toute femme au 1er trimestre de grossesse. Les auteurs utilisent les données recueillies de mai 2010 à septembre 2012, incluant la visite de suivi (population éligible de 1 620 sujets). L'EPDS est complétée à chaque trimestre et à 6 mois du post-partum. Le diagnostic de référence de dépression du post-partum est défini par un score EPDS≥10. Les auteurs évaluent : la sensibilité (Se), spécificité (Sp), VPP et VPN de différents scores seuils de l'EPDS administré en période prénatale en considérant comme référence, le diagnostic de dépression caractérisée du post-partum. L'aire sous la courbe (*Receiving Operating Curve*-ROC) est considérée acceptable (0,70-0,80), bonne (0,80-0,90) ou excellente (>0,90).

Résultats

Les 1 620 femmes ont au 1er, 2e et 3e trimestre un âge gestationnel de 14, 23 et 34 semaines.

À l'inclusion, une symptomatologie dépressive (EPDS≥10) est présente chez 139 femmes (8,6 %). En post-partum, les 137 (8,5 %) femmes qui ont une symptomatologie dépressive sont agées en moyenne de 29,7 ans (extrêmes de 18 et 43), primipares dans 41 % ; ont un score moyen à l'EPDS de 3,91±3,32 au 1er trimestre, 4,62±3,14 au 2ème trimestre, 4,67±3,17 au 3ème

trimestre et 3,81±2,51 en post-partum. Chez les 1 483 femmes qui n'ont pas de symptomatologie dépressive en post-partum ces caractéristiques sont respectivement de 30 ans (extremes de 17 et 46), 38 % ; 7,48±4,86 ; 8,79±4,93 ; 8,83±4,58 et 13,36±3,75.

Tableau 60. Caractéristiques du test pour la prédiction d'une dépression du post-partum à partir de symptômes dépressifs en période anténatale, selon Meijer *et al.*, 2014 (184)

	Seuil ≥13 N=55 ; 3,4 %	Seuil ≥10 N=137 ; 8,5 %	Seuil ≥5 N=610 ; 37,7 %	Score anténatal≥10 N=50 ; 3,1 %
Se, % (IC95 %)	16 ,8 (11,0-24,1)	26,3 (19,1-34,5)	70,8 (62,4-78,3)	14,6 (9,2-21,6)
Sp, % (IC95 %)	97,8 (97,0-98,5)	93,0 (91,6-94,2)	65,4 (62,9-67,8)	97,9 (97,0-98,6)
VPP, % (IC95 %)	41,8 (28,7-55,9)	25,9 (18,8-34,0)	15,9 (13,1-19,0)	39,2 (25,8-53,9)
VPN,% (IC95 %)	92,7 (91,3-94,0)	93,1 (91,7-94,3)	96,0 (94,6-97,2)	92,5 (91,1-93,8)
Aire sous la courbe	0,74	-	-	-

Se : Sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive posittive ; VPN : valeur prédictive négative

Tableau 61. Caractéristiques du test pour la prédiction d'une dépression du post-partum à partir d'une version courte pour symptômes dépressifs en période anténatale, selon Meijer *et al.*, 2014 (184)

	Seuil ≥3 N=65 ; 4 %	Seuil ≥1 N=586 ; 36,2 %
Sensibilité, % (IC95 %)	12 ,4 (7,4-19,1)	26,3 (50,4-67,4)
Spécificté, % (IC95 %)	96,8 (95,7-97,6)	93,0 (63,5-68,4)
Valeur Prédictive Positive, % (IC95%)	26,2 (16,0-38,5)	25,9 (11,1-16,9)
Valeur Prédictive Négative,% (IC95%)	92,3 (90,8-93,6)	94,6 (93,0-95,9)
Aire sous la courbe	0,63	-

Conclusion : Cette étude montre que l'EPDS n'est pas suffisamement précise pour prédire le risque de survenue de symptômes en post-partum. Néanmoins en utilisant un seuil ≥ 5, il peut être adéquat pour un dépistage initial suivi d'une évaluation et d'une possible intervention anténatale lorsque ce seuil est atteint. De plus, s'il est négatif il peut être rassurant que la survenue de symptomes dépressifs en post-partum est invraisemblable.

Une étude de Töreki *et al.* de 2014 (185), transversale incluant 266 femmes a pour objectif la validité de l'EPDS pour le dépistage d'une dépression du post-partum en Hongrie.

Méthode

Les femmes sont recrutées dans un centre hospitalo-universitaire (Juillet 2010 à mars 2011). Le diagnostic de référence de dépression est fait, en aveugle de l'EPDS, selon les critères du DSM-IV, en se basant sur le *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCI). Les auteurs évaluent la consistance interne (coefficient α de Cronbach), l'aire sous la courbe (*Receiving Operating Curve*-ROC), la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), les valeurs prédictives positive (VPP), négative (VPN) et la proportion de sujets mal classés.

Résultats

Les 266 participantes agées en moyenne de 30,5±4,57 ans (extrêmes 18 et 42 ans), sont primipares dans 61,6 %, ont une grossesse non plannifiée dans 14,7 % et non désirée dans 1,9 %.

Le score moyen de EPDS est plus élevé lors d'une depression caractérisée (n=8 ; EPDS à 16,63±2,77) que d'une dépression mineure (n=36 ; EPDS à 8,78±3,30) ou qu'en absence de dépression (n=222 ; EPDS à 4,40±2,73).

L'aire sous la courbe ROC est de 0,997 (p<0,001 IC95 %=0,981-1,000).

Le tableau 62 ci-dessous indique que le seuil optimal de 12/13 donne une Se de 100 % (IC95%=63,1-100), une Sp de 97,7 % (IC95%=95,0-99,1), une VPP de 57,1 %, une VPN de 100 %, 2,3 % de faux-positifs, 0 % de faux-négatif et 2,2 % d'erreurs de classification.

Tableau 62. Seuils d'*Edinburg Postnatal Depression Scale* (EPDS) et valeurs correspondantes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative (toutes valeurs exprimées en pourcentage) (N=266), selon Töreki *et al.*, 2014 (185)

Score seuils EPDS	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
4/5	100	49,6	5,80	100
5/6	100	60,8	7,3	100
6 /7	100	70,2	9,4	100
7/8	100	78,7	12,7	100
8/9	100	82,6	15,1	100
9/10	100	90,7	25,0	100
10/11	100	95,0	38,0	100
11/12	100	96,9	49,9	100
12/13	**100**	**97,7**	**57,1**	**100**
13/14	87,5	98,8	69,9	99,6
14/15	87,5	99,6	87,5	99,6
15/16	62,5	100	100	98,9

Conclusion : Cette étude montre que l'EPDS a une validité satisfaisante pour le diagnostic d'une dépression du post-partum.

Une étude de Töreki *et al.* de 2013 (186), transversale, incluant 219 femmes a pour objectif la validité de l'EPDS pour le dépistage d'une dépression prénatale en Hongrie.

Méthode

Au total 221 femmes sont recrutés, de juillet à décembre 2010, lors de leur visite de routine à 12 semaines de grossesse à la maternité d'un centre hospitalo-universitaire. Le diagnostic de dépression caractérisée (de référence et par l'EPDS) et les indicateurs de validité sont estimés tels que dans l'étude de Töreki *et al.* de 2014 présentée ci-dessus (185).

Résultats

Les 219 participantes agées en moyenne de 30,0±4,71 ans (extrêmes 18 et 42 ans), sont primipares dans 56,2 %, ont une grossesse non plannifiée dans 14,6 % et non désirée dans 4,6 %.

Le score moyen de EPDS est plus élevé lors d'une depression caractérisée (n=7 ; EPDS à 12,71 ± 7,27 ; extrêmes 7 et 27) que d'une dépression mineure (n=15 ; EPDS à 8,80±3,75 ; extrêmes 2 et 15) ou qu'en absence de dépression (n=197 ; EPDS à 4,11± 2,52 ; extrêmes 0 et 13).

L'aire sous la courbe ROC est de 0,933 (p<0,001 ; IC95 %=0,884-0,981).

Le tableau 63 ci-dessous indique que le seuil optimal de 8/9 donne une Se de 71,4 %, une Sp de 91,5%, une VPP de 21,7 %, une VPN de 99 % ; 8,5 % de faux-positifs, 28,6 % de faux-négatifs et 9,1 % d'erreurs de classification.

Tableau 63. Seuils d'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) et valeurs correspondantes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative (toutes valeurs exprimées en pourcentage) (N=219) selon Töreki *et al.*, 2013 (186)

Score seuils EPDS	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
4/5	100	57,1	7,0	100
5/6	100	68,9	9,3	100
6 /7	100	79,2	13,7	100
7/8	85,7	87,3	18,2	99,5
8/9	71,4	91,5	21,7	99,0
9/10	42,9	92,9	16,7	98,0
10/11	42,9	94,8	21,4	98,0
11/12	28,6	96,7	22,2	97,6
12/13	**28,6**	**98,6**	**40,0**	**97,7**

Score seuils EPDS	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
13/14	28,6	99,5	66,7	**97,7**

Conclusion : Cette étude montre que l'EPDS à une validité acceptable malgré une dispersion considérable du score total.

Une étude de Bergink *et al.* de 2011 (187), de cohorte, incluant 845 femmes pour objectif d'évaluer la valeur prédictive et la validité concurrente de l'EPDS pour une dépression caractérisée lors des trois trimestres de la grossesse.

Méthode

Les femmes sont recrutées en Hollande (période de 2002 à 2004) lors de leur 1ère visite de contrôle obstétrique qui a lieu à la 12ème semaine de grossesse. À chaque trimestre, l'EPDS est complété et le diagnostic de référence de dépression caractérisée est établi selon les critères du DSM-IV en se basant sur le Clinical International Diagnostic Interview (CIDI).

Les auteurs évaluent : l'aire sous la courbe (*Receiving Operating Curve* - ROC), la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP) et proposent un score seuil pour chaque trimestre. Les autres indicateurs de validité évalués sont la consistance interne, la fiabilié test-retest, la validité concourrente avec les sous échelles anxiété et somatisation du *Symptom Checklist 90* (SCL-90) en considérant qu'une somatisation élevée est le reflet d'une symptomatologie dépressive.

Résultats

Parmi les 1 507 femmes, 1 085 ont complété le questionnaire lors de leur visite initiale, 113 sont perdues de vue, 127 ne l'ont pas correctement complété. Les 845 femmes incluses dans l'analyse ont un âge moyen de 29,5±0,6 ans, une grossesse planifiée dans 94 %, un antécédent de fausse couche dans 18 % et sont multipares dans 57 %. Le nombre de femmes ayant une dépression caractérisée selon le CIDI au 1er, 2ème et 3ème trimestre est respectivement de 47 (5,6 %), 46 (5,4 %) et 29 (3,4 %).

Pour la consistance interne, le coefficient α de Cronbach est de 0,82 au 1er trimestre, 0,83 au 2e trimestre et 0,84 au 3e trimestre. Pour la fiabilité test-retest, le coefficent de pearson est de 0,61 (p<0,01) entre les scores d'EPDS de 12 et 24 semaines, de 0,55 (p<0,01) entre les scores de 12 et 36 semaines et de 0,63 (p<0,01) entre les scores de 24 et 36 semaines.

A tous les trimestres, dans l'échantillon des 845 femmes, la corrélation entre les scores de EPDS et SCL-90 est élevée (coefficient de pearson>0,5). Au 1er trimestre l'EPDS est en moyenne de 4,85± 4,02 *vs* 12,25±3,43 pour le SCL anxiété et 18,10±5,23 pour le SCL somatisation. Ces scores sont respectivement de 4,27±3,94 *vs* 12,29±3,6 *vs* 17,75±4,95 au 2e trimestre et de 4,22±4,07 *vs* 12,67±3,78 *vs* 18,69±5,39 au 3e trimestre.

Le tableau 64 ci-dessous indique que l'aire sous la courbe varie de 0,90 à 0,99. La Se et la Sp maximales sont observées au 1er et 3ème trimestres de grossesse avec un seuil de 9 qui donne une Se de 91 % et sp de 94 % au 1er trimestre, une Se de 97 % et une Sp de 92 %.

Tableau 64. Caractéristiques psychométriques de l'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) à différents seuils et trimestres de l'échantillon de l'étude (N=845) selon Bergink *et al.*, 2011 (187)

	Aire sous la courbe ROC (IC95 %)	Seuils	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive
12 semaines	0,97 (0,96-0,98)	9	91	94	31
		10	87	95	41
		11	**79**	**97**	**51**
		12	55	98	63

	Aire sous la courbe ROC (IC95 %)	Seuils	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive
		13 14	38 27	99 99	64 67
24 semaines	0,93 (0,90-0,97)	9 **10** 11 12 13 14	76 **70** 59 48 39 35	93 **96** 97 98 99 99	32 **39** 48 53 58 66
36 semaines	0,96 (0,94-0,98)	9 **10** 11 12 13 14	97 **76** 55 45 43 34	92 **94** 95 97 98 99	23 **29** 30 33 36 43

Conclusion : Cette étude conclut que l'EPDS est un outil fiable pour détecter une dépression pendant la grossesse. Elle recommande d'utiliser le seuil de 11 au 1er trimestre et le seuil de 10 au 2ème et 3ème trimestres pour une meilleure adéquation entre la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive.

Une étude de Ji *et al.* de 2011 (188), de cohorte réalisée aux Etats-Unis, incluant 534 femmes compare la validité de l'EPDS, du Beck Depression inventory Scale (BDI) et du *Hamilton Depression Rating Scale* 21 ou 17 items (HDRS-21 et 17) pour le diagnostic d'une dépression périnatale.

Méthode

Les femmes sont recrutées dans le cadre du Women Mental Health Program. Les femmes participantes à des cohortes concernnant la pharmaocinétique de psychotropes et/ou de stress maternel sont dépistées pour participer à la présente étude.

Les femmes sont recrutées au plus tard à 28 semaines de grossesse et sont évaluées toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à 26 semaines du post-partum. L'EPDS et le BDI sont administrés en autoquestionnaire et le HDRS en hétéroquestionnaire. Le diagnostic de référence de dépression caractérisée est établi, en aveugle de ces echelles, selon les critères du DSM-IV et en se basant sur le *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCI).

Pour 6 périodes (préconception, les 3 trimestres, post-partum précoce (0 à 6 semaines), et post-partum tardif (7 à 26 semaines) ; les auteurs évaluent la sensibilité (Se), spécificité (Sp) et déterminent le score seuil qui donne une valeur maximale de Se+Sp (seuil optimal). L'aire sous la courbe (*Receiving Operating Curve* - ROC) est considérée faible (<0,70), acceptable (0,70-0,80), bonne (0,80-0,90) ou excellente (>0,90).

Résultats

Les 534 femmes sont âgées en moyenne de 33,3±5,0 ans, sont primipares dans 31,8 %, ont au total 640 grossesses et 4 025 visites avec une évaluation de dépression.

- *EPDS* : Il est évalué lors de 1 347 visites. Une dépression caractérisée selon le SCI, est présente à 150 visites (11 %) et absente à 1 197 visites. Le tableau 65 montre que l'aire sous la courbe ROC varie de 0,971 à 0,855, est meilleure en période préconceptuelle (0,971) et au cours du 3ème tirmestre (0,949). Le score seuil optimal est plus variable au cours de la

grossesse qu'en post-partum. Globalement, en période périnatale le score seuil optimal de 11 donne une Se de 81,3 % et une Sp de 79,1 %.

Tableau 65: Performances de l'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) selon des périodes périnatales, d'après Ji *et al.*, 2011 (188)

Période	Dépression caractérisée selon SCID		Aire sous la courbe	Seuil optimal*	Sensibilité (Se) et spécificité (Sp)		
	Oui	Non			Se+Sp	Se	Sp
Préconception	7	67	0,971	18	1,842	0,857	0,985
1er trimestre	24	132	0,912	12	1,644	0,833	0,811
2eme trimestre	39	246	0,883	9	1,571	0,872	0,699
3eme trimestre	6	138	0,949	15	1,797	0,833	0,964
Post-partum précoce	24	167	0,855	11	1,606	0,833	0,772
Post-partum tardif	50	447	0,864	12	1,606	0,760	0,846
Total	150	1197	0,864	11	1,604	0,813	0,791

*seuil qui donne une valeur maximale de Se+Sp

- *BDI* : Il est évalué lors de 3 509 visites. Une dépression caractérisée, selon le SCI, est présente à 404 visites (12 %) et absente à 3 105 visites (88 %). Le tableau 66 montre que l'aire sous la courbe ROC varie de 0,871 à 0,938. Le score seuil optimal varie de 17 à 12. Globalement en période périnatale, le seuil optimal de 13 donne une Se de 86,6 % et une Sp de 78,2 %.

Tableau 66. Performances du *Beck Depression Inventory* selon des périodes périnatales, d'après Ji *et al.*, 2011 (188)

Période	Dépression caractérisée selon SCID		Aire sous la courbe	Seuil optimal*	Sensibilité (Se) et spécificité (Sp)		
	Oui	Non			Se+Sp	Se	Sp
Préconception	28	256	0,938	17	1,780	0,893	0,887
1er trimestre	65	403	0,896	15	1,683	0,877	0,806
2eme trimestre	114	780	0,906	13	1,686	0,904	0,782
3eme trimestre	66	613	0,871	12	1,587	0,833	0,754
Post-partum précoce	32	294	0,898	14	1,615	0,813	0,803
Post-partum tardif	99	759	0,883	14	1,649	0,828	0,821
Total	404	3105	0,895	13	1,648	0,866	0,782

*seuil qui donne une valeur maximale de Se+Sp

- *HDRS-17* : il est évalué à partir de 3 976 visites. Une dépression caractérisée selon le SCI, est présente à 480 visites (11 %) et absente à 3 496 visites. Le tableau 67 montre que l'aire sous la courbe ROC varie de 0,908 à 0,857. Le score seuil optimal est de 15 ou 14. Globalement en période périnatale, le seuil optimal de 14 donne une Se de 80,6 % et une Sp de 80,7 %.

Tableau 67. Performances du *Hamilton Depression Rating Scale* 17 items selon des périodes périnatales, d'après Ji *et al.*, 2011 (188)

Période	Dépression caractérisée selon SCID		Aire sous la courbe	Seuil optimal*	Sensibilité (Se) et spécificité (Sp)		
	Oui	Non			Se+Sp	Se	Sp
Préconception	28	265	0,908	15	1,723	0,821	0,902
1er trimestre	72	446	0,881	14	1,597	0,819	0,778

Période	Dépression caractérisée selon SCID		Aire sous la courbe	Seuil optimal*	Sensibilité (Se) et spécificité (Sp)		
2ème trimestre	142	860	0,884	15	1,634	0,782	0,852
3ème trimestre	81	706	0,857	15	1,579	0,741	0,839
Post partum précoce	42	341	0,861	14	1,619	0,810	0,809
Post partume tardif	115	878	0,877	14	1,618	0,774	0,844
Total	480	3496	0,877	14	1,614	0,806	0,807

*seuil qui donne une valeur maximale de Se+Sp

- **HDRS-21 :** Il est évalué à partir de 3 959 visistes. Une dépression caractérisée, selon le SCI, est présente à 479 visites (12 %) et absente à 3 480 visites (88 %). Le tableau 68 montre que l'aire sous la courbe ROC varie de 0,908 à 0,871. Le score seuil optimal varie de 16 à 14. Globalement, en période périnatale le seuil optimal de 15 donne une Se de 78,9 % et une Sp de 81,4 %.

Tableau 68. Performances du *Hamilton Depression Rating Scale* 21 items selon des périodes périnatales, d'après Ji *et al.*, 2011 (188)

Période	Dépression caractérisée selon SCID		Aire sous la courbe	Seuil optimal*	Sensibilité (Se) et spécificité (Sp)		
	Oui	Non			Se+Sp	Se	Sp
Préconception	28	264	0,908	16	1,759	0,857	0,902
1ER trimestre	72	441	0,873	15	1,597	0,806	0,791
2ème trimestre	141	852	0,854	15	1,629	0,823	0,806
3ème trimestre	42	705	0,858	16	1,578	0,741	0,837
Post partum précoce	24	341	0,857	14	1,566	0,810	0,757
Post partume tardif	50	877	0,874	14	1,602	0,809	0,794
Total	479	3480	0,875	15	1,603	0,789	0,814

- *seuil qui donne une valeur maximale de Se+Sp

Conclusion : Cette étude montre que le seuil optimal de l'EPDS est plus bas au 2ème trimestre et le plus élevé en période de préconception. Finalement le seuil de 11 est proposé comme seuil optimal et donne une Se de 81 % et une Sp de 79 %. La variabilité de taille des échantillons et de leur prévalence de dépression est une limite pour la comparaion des performances des échelles de dépression analysées.

Une étude de Su *et al.* de 2007 (189), transversale, incluant 185 femmes enceintes a pour objectif de valider la version taïwanaise de l'EPDS et du BDI-II pour la détection d'une dépression, de déterminer si ces échelles ont des seuils différents pour détecter une dépression au cours des trimestres de la grossesse.

Méthode

Les femmes sont recrutées en consultation de gynécologie d'un centre hospitalier universitaire (octobre 2003 à octobre 2005). Le critère d'inclusion est 2ème ou 3ème trimestre de grosssse.

Les critères d'exclusion sont : 1er trimestre de grossesse. Le diagnostic de référence de dépression caractérisée est établi selon les critères du DSM-IV en se basant sur le *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Les échelles de dépression sont administrées en aveugle les unes des autres.

Les auteurs évaluent l'aire sous la courbe (*Receiving Operating Curve* - ROC) et la sensibilité (Se), spécificité (Sp) pour un score seuil optimal.

Résultats

Les 185 participantes agées en moyenne de 32 ± 4 ans, sont à leur 2ème trimestre de grossesse (n=92 dont 11 ont une dépression caractérisée) ou à leur 3ème trimestre de grossesse (n=93 dont 12 ont une dépression caractérisée).

- Pour l'EPDS, le seuil optimal pour détecter une dépression est de 12/13 avec une Se de 83 % et une Sp de 89 %.
- Pour l'EPDS, il y a des seuils optimaux différents pour détecter une dépression selon le trimestre de la grossesse : 12/13 au 3ème trimestre et 13/14 au 2ème trimestre.

Tableau 69. Aire sous la courbe et seuils optimaux de l'EPDS et du BDI et leur sensibilité et spécificité pour dépister une dépression caractérisée au second trimestre, troisième trimestre et second/troisième trimestre selon *Su et al.*, 2007 (189)

	***Edinburgh Postnatal depression scale* (EPDS)**	***Beck Depression Inventory* (BDI)**
Deuxième trimestre		
Aire sous la courbe	0,886	0,819
Seuil	13/14	11/12
Sensibilité	0,818	0,727
Spécificité	0,901	0,827
Troisième trimestre		
Aire sous la courbe	0,934	0,866
Seuil	12/13	11/12
Sensibilité	0,833	0,750
Spécificité	0,914	0,827
Deuxième et troisième trimestres		
Aire sous la courbe	0,915	0,842
Seuil	12/13	11/12
Sensibilité	0,826	0,739
Spécificité	0,889	0,829

Conclusion : Cette étude montre que l'EPDS a une sensibilité et une spécificité satisfaisantes et une meilleure validité que le BDI-II pour détecter une dépression caractérisée durant la grossesse. Le score seuil optimal du BDI est identique tout au long de la grossesse alors que pour l'EPDS ce score est de 13/14 au 1er trimestre et de 12/13 au 2ème et 3ème trimestre.

Une étude de Teissèdre et Chabrol de 2004 (190), de cohorte réalisée en France, incluant 1 154 femmes a pour objectif d'évaluer la capacité de l'EPDS administré dans les 1ers jours du post-partum mais évaluant la période prénatale pour prédire une dépression du postpartum.

Méthode

Les femmes sont recrutées à Toulouse en post-partum immédiat lors de leur hospitalisation. L'EPDS est complétée à J2 ou à J3 en demandant aux patientes de compléter leur ressenti « avant l'accouchement ». Une 2ème EPSD est complétée à domicile à 4-6 semaines du post partum et renvoyée par la patiente par courrier postal.

Les auteurs évaluent la corrélation entre les scores de EPDS soit en considérant les valeurs absolues des scores (coefficient de spearman), soit en considérant 4 catégories de scores (coefficient de Kendall's pour les score de 0 ; 1 à 9 ; 10 à 12 et ≥13). La prédiction du score

d'EPDS à 4-6 semaines par l'EPDS initial et d'autres facteurs est évaluée par un modèle de regresion logistique. La sensibilité (Se) ; spécificité (Sp) et valeur prédictive positive (VPP) sont évaluées pour les scores de l'EPDS à J2-J3 en référence au diagnostic de dépression basée sur l'EPDS à 4-6 semaines.

Résultats

Les 1 309 participantes sont âgées en moyenne de 30,2 ±4,5 ans (extrêmes de 18 et 44 ans), ont eu un accouchement normal dans 86 %, une césarienne dans 14 %, sont primipares dans 51 % et vivent en couple dans 97 %. Au final 1 154 (88,1 %) ont complété le 2ème EPDS et sont incluses dans l'analyse.

- La corrélation entre les 2 scores de l'EPDS est élevée (coefficient de spearman de 0,59 p<0,0001).
- Le score de l'EPDS à 4-6 semaines est prédit uniquement par l'EPDS initial et non par les autres facteurs évalués (l'âge, la parité et le type d'accouchement).
- La corrélation entre les 4 catégories de scores de l'EPDS est très significative (coefficient de Kendall τ=0,47 p<0,001), montrant que les sujets tendent à avoir un score dans la même catégorie lors des 2 évaluations de l'EPDS.

Tableau 70. Fréquence des scores de l'EPDS à 4-6 semaines en fonction des scores à J2-J3 ; selon Teissèdre et Chabrol, 2004 (190)

	Score de l'EPDS à 4-6 semaines			
Score de EPDS à J2-J3	≥ 13 % (n)	10 à 12 % (n)	1 à 9 % (n)	0 % (n)
≥ 13 (n=135)	33,3 (45)	29,6 (40)	37,0 (50)	0,0 (0)
10 à 12 (n=159)	17,3 (28)	29,5 (47)	52,0 (83)	0,6 (1)
1 à 9 (n=768)	3,5 (27)	6,5 (50)	84,0 (646)	5,9 (45)
0 (n=92)	2,2 (2)	8,7 (8)	43,5 (40)	45,6 (42)

Tableau 71. Fréquence des scores de l'EPDS à 4-6 semaines en fonction des scores à J2-J3 ; selon Teissèdre et Chabrol, 2004 (190)

	Score de l'EPDS à J2-J3 semaines			
Score de EPDS à 4-6 semaines	≥ 13 % (n)	10 à 12 % (n)	1 à 9 % (n)	0 % (n)
≥ 13 (n=102)	44,4 (45)	27,5 (40)	26,5 (22)	2,0 (2)
10 à 12 (n=145)	27,6 (40)	32,4 (47)	52,0 (50)	5,5 (8)
1 à 9 (n=819)	6,0 (50)	10,0 (83)	79,0 (646)	5,0 (40)
0 (n=88)	0,0 (0)	1,1 (1)	51,0 (45)	47,7 (42)

Le tableau 72 ci-dessous présente la Se, Sp et VPP de plusieurs scores seuils de l'EPDS à J2-J3 pour prédire une dépression postnatale définie selon différents seuils de EPDS à 4-6 semaines. Les auteurs relèvent que les seuils de 10 et 11 donnent une bonne Se, Sp et VPN pour une dépression post-natale définie par un seuil de l'EPDS de 12 à 13.

Tableau 72. Seuils pour le score de l'EPDS à 2 à 3 jours associés aux scores à 4 à 6 semaines de dépression post-natale d'après Teissèdre et Chabrol, 2004 (190)

	Spécificité				Sensibilité				Valeur prédictive positive			
A	10	11,0	12,0	13,0	10	11	12	13	10	11	12	13
B	0,71	0,69	0,66	0,65	0,78	0,78	0,79	0,78	42,8	33,0	24,9	17,8
8	0,80	0,77	0,75	0,73	0,73	0,73	0,76	0,76	49,7	39,4	29,8	21,8
9	0,85	0,83	0,81	0,79	0,68	0,68	0,72	0,71	54,4	45,0	34,7	24,8
10	0,89	0,87	0,86	0,84	0,60	0,60	0,64	0,64	58,0	49,5	39,2	28,4

	Spécificité				Sensibilité				Valeur prédictive positive			
11	0,92	0,91	0,90	0,88	0,43	0,49	0,54	0,55	60,0	53,7	43,0	31,6
12	0,94	0,94	0,92	0,91	0,34	0,39	0,43	0,44	63,0	56,3	45,2	33,3
13												

EPDS : *Edinburgh postnatal depression scale* ; A : scores de l'EPDS à 4-6 semaines ; B : seuils de l'EPDS à 2-3 jours

<u>Conclusion</u> : Cette étude montre que l'EPDS administré à 2 ou 3 jours de postpartum est un moyen utile de détecter les femmes à risque de dépression postnatale.

Une autre étude de Teissèdre et Chabrol de 2004 (191), de cohorte réalisée en France, incluant 859 femmes a pour objectif d'évaluer la capacité de l'EPDS administré.

<u>Méthode</u>

Les femmes sont recrutées à Toulouse en post-partum immédiat lors de leur hospitalisation. L'EPDS est complétée à J3 puis entre 4 et 6 semaines du post-partum tel que décrite dans l'étude ci-dessus de Teissèdre et Chabrol (190).

Les femmes qui au 2ème EPDS ont un score ≥11 ont une consultation au cours de laquelle sont administrées le *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI), la version française du guide d'entretien pour la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) et le *Beck Depression Inventory* (BDI) à 13 items.

Les auteurs évaluent la consistance interne, la structure interne de l'EPDS, la validité convergente, la sensibilité (Se) ; spécificité (Sp), la valeur prédictive de l'EPDS à J3.

<u>Résultats</u>

Les 859 femmes sont âgées en moyenne de 30,3±4,5 ans, ont eu un accouchement normal (82,6 %) et sont primipares dans 51,2 %. Au total, 722 ont rempli l'EPDS entre la 4ème et 6ème semaine de post-partum, 131 ont un score EPDS≥11 qui est en moyenne de 13,6±3,3 et un score moyen de HDRS de 13,7±5,1 et un score moyen de BDI de 13,6±5.

- La consistance interne est élevée avec un coefficient de Cronbach de 0,80 à J3 et de 0,82 entre la 4ème et la 6ème semaine.
- La structure interne est bidimensionelle à J3 avec un facteur « anxiété » et un facteur « dépression » qui comportent chacun 5 items et expliquent respectivement 28 % et 20 % de la variance. Entre la 4ème et la 6ème semaine, l'EPDS a une structure monofactorielle qui explique 40 % de la variance.
- La validité convergente est satisfaisante avec un coefficient de corrélation α Cronbach de 0,68 (p<0,05) entre l'EPDS et l'HDRS, de 0,67 (p<0,05) entre l'EPDS et le BDI.
- A J3, le score EPDS est ≥ 9 chez 258 femmes (30 %) et ≥ chez 164 femmes (19 %). Le tableau 73 ci-dessous présente la Se et la Sp de l'EPDS en référence à une dépression caractérisée définie selon le BDI ou le HDRS. Le seuil de 9, qui est le seuil recommandé par les auteurs donne une Se de 86-88 % et une Sp de 50 %.

Tableau 73. A J3 du post-partum : sensibilité et spécificité de l'EPDS par rappport à l'échelle de dépression BDI (pour un seuil >16) ou du *Hamilton Depression Rating Scale ;* selon Teissèdre Teissèdre et Chabrol, 2004 (191)

	Beck Depression Inventory (BDI)		*Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)	
Seuils	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
8	0,90	0,40	0,87	0,40
9	**0,88**	**0,50**	**0,86**	**0,50**
10	0,81	0,55	0,79	0,54

	Beck Depression Inventory (BDI)		*Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)	
11	0,74	0,55	0,50	0,73
12	0,57	0,75	0,87	0,40

- Entre la 4ème et 6ème semaine, parmis les 722 femmes qui ont complété l'EPDS, le score EPDS est ≥ 11 chez 131 (18,1 %) qui sont en moyenne agées de 30,3±4,8 ans. Le tableau 74 ci-dessous présente la Se et la Sp de l'EPDS en référence à une dépression caractérisée définie selon le BDI ou le HDRS. Le seuil de 12, qui est le seuil recommandé par les auteurs donne une Se de 82 % ou 91 % et une Sp de 74-75 %.

Tableau 74. Entre la 4ème et la 6ème semaine du post-partum : sensibilité et spécificité de l'EPDS par rappport à l'échelle de dépression BDI (pour un seuil >16) ou du *Hamilton Depression Rating Scale ;* selon Teissèdre et Chabrol, 2004 (191)

	Beck Depression Inventory (BDI)		*Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)	
Seuils	**Sensibilité**	**Spécificité**	**Sensibilité**	**Spécificité**
9	0,98	0,43	0,98	0,47
10	0,98	0,43	0,98	0,49
11	0,98	0,43	0,98	0,52
12	**0,82**	**0,75**	**0,91**	**0,74**

Conclusion : Cette étude montre que l'EPDS pourrait être un outil valide.

Une étude de Adouard *et al.* de 2005 (192), transversale, incluant 60 femmes a pour objectif de valider la version Française de l'EPDS chez des femmes avec grossesse à haut risque.

Méthode

Les patientes sont recrutées dans une maternité d'un hôpital à Paris, spécialisé pour les grossesses à haut risque. Les critères d'inclusion sont : grossesse de 28 à 34 semaines, une femme à haut risque (tel que défnini par le département d'obstétrique). Les critères d'exclusion sont : pathologie psychotique actuelle, incapacité à lire ou à parler français couramment, hospitalisation en obstétrique. La version de l'EPDS utilisée a été validée par Guedeney et Fermanian en 1998 (194). L'EPDS et d'autres échelles de dépression : *Hospital and Anxiety Depression Scale* (HAD), *Clinical Global Impression Scale* (CGI) sont administrés lors de la visite de routine du 3ème trimestre. Le diagnostic de référence de dépression caractérisée est établi selon les critères du DSM-IV, en se basant sur le *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI).

Les auteurs évaluent la consistance interne (coefficient α de Cronbach), la corrélation entre les échelles (coefficient de Spearman), l'aire sous la courbe (*Receiving Operating Curve* - ROC) et déterminent le score seuil optimal en se basant sur l'index de Youden.

Résultats

Les 60 femmes sont âgées en moyenne de 31,5±4,8 ans (extrêmes de 23 et 46), multipares dans 40 % et ont été hospitalisées au moins une fois durant les 2 semaines précédent l'inclusion dans l'étude. Les antécédents gynécolo-obstétriques sont : un traitement pour fertilité (20 %), une exposition *in utero* au diethylstibestrol (18 %), des enfants prématurés (5 %), une interruption de grossesse pour raisons médicales (7 %), un avortement provoqué (25 %) ou spontané (22 %), une grossesse extra-utérine (2 %)

- La consistance interne de l'EPDS (coefficient α de Cronbach) et les corrélations EPDS-HAD et EPDS-CGI sont fortes avec un coefficient de spearman respectif de 0,74 (p<0,05) et de 0,91 (p<0,05).
- Le tableau ci-dessous montre que le score seuil optimal est celui de 11,5 qui donne une Se et une Sp à 80 %.

Tableau 75. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) de l'EPDS à des scores seuils sélectionnés, pour discriminer des femmes déprimées et non déprimées, selon Adouard *et al.*, 2005 (192)

Seuils	Sensibilité	Spécificité	VPP*	VPN*
9,5	0,87	0,71	0,35	0,97
10,5	0,80	0,73	0,35	0,95
11,5	**0,80**	**0,80**	**0,42**	**0,95**
12,5	0,73	0,82	0,42	0,94

*VPP et *VPN estimées avec une prévalence de dépression durant la gossesse de 15 %

Conclusion : cette étude montre que l'EPDS pourrait être un outil valide pour identifier en période anténatale les femmes enceintes avec grossesse à haut risque qui sont plus à risque d'avoir une dépression caractérisée. Ces résultats devraient être confirmés dans un échantillon en population avant un usage clinique.

Une étude de Garcia-Esteve *et al.* de 2003 (193), transversale incluant 334 femmes a pour objectif d'évaluer l'EPDS pour une dépression caractérisée du post-partum.

Méthode

Les patientes sont recrutées dans un hopital général en Espagne, lors d'une visite de routine de suivi à 6 semaines après l'accouchement.

Un dépistage de dépression est réalisé en 2 temps : toutes les patientes complètent l'EPDS puis les 261 patientes ayant un score EPDS ≥ 9 et un échantillon aléatoire de 10 % des 940 patientes ayant un score EPDS < 9 ont un entretien pour le diagnostic de référence de dépression qui est basé sur le *Structured Clinical Interview for DSM-IV non patient* (SCID-NP). L'EPDS et le SCID-NP sont complètés le même jour.

Les auteurs évaluent l'aire sous la courbe (*Receiving Operating Curve* - ROC), la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN).

Résultats

L'analyse préliminaire inclut 334 femmes, 218 qui ont un score ≥ 9 et 126 qui ont un score < 9. Aucune femme avec un score < 9 n'a une dépression selon le SCID-NP. Les auteurs en déduisent qu'aucune des femmes avec un score < 9 non incluses dans l'analyse n'a de dépression.

L'échantillon final inclut 100 cas (âge moyen de 29,8 ans) et 1 023 contrôles (âge moyen de 30,2 ans). Le score moyen à l'EPDS des 36 cas de dépression caractérisée est de 17±3,9 (extrêmes 11 et 25) *versus* 12,4± 0,64 (extrêmes 9 et 18) pour les cas de dépression mineure.

L'aire sous la courbe ROC est de 0,983 (IC95 %=0,974-0,991) p<0,0001.

Le seuil de 10/11 pour une dépression caractérisée maximalise la Se à 100 % (IC95 %=90,3-100) et donne une Sp de 92 % (IC95 %=88,1-92,8) avec une VPP de 28,8 % et une VPN de 100 %.

Le seuil de 12/13, celui préconisé par les auteurs de l'EPDS, donne une Se de 86,1 % et une Sp de 95,4 %.

Tableau 76. Seuils de l'EPDS et valeurs correspondantes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative (toutes valeurs exprimées en pourcentage) ; d'après Garcia-Esteve *et al.*, 2003 (193)

Seuils	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
7/8	100	75,7	12,0	100
8/9	100	84,2	17,3	100

Seuils	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
9/10	100	88,8	22,8	100
10/11	100	91,8	28,8	100
11/12	91,7	94,1	33,7	99,7
12/13	86,1	95,4	45,5	99,5
13/14	83,3	96,7	49,0	99,4
14/15	69,4	97,6	84,3	99,0

Conclusion : cette étude montre que l'EPDS est valide dans sa version espagnole pour identifier une dépression post-natale, à un seuil de 10/11.

Une étude de Guedeney et Fermanian de 1998 (194), transversale, incluant 87 femmes a pour objectif de valider la version française de l'EPDS pour une dépression caractérisée du post-partum.

Méthode

L'EPDS à 10 items est traduite par les auteurs, revue par des psychiatres francophones (1 canadien et 2 français) puis retraduite en anglais par deux traducteurs anglophones indépendants. La similitude de cette version retraduite avec la version originale de Cox *et al.* (195) est vérifiée.

Les patientes sont recrutées à Paris dans un service de Protection maternelle et infantile (PMI). Les critères d'inclusion sont : lire et parler français, vivre à paris, consulter à la PMI dans les 4 1ers mois du post partum. Les critères d'exclusion sont : antécédents de pathologie psychotique ou de psychose du post-partum.

Les échelles utilisées sont choisies avec pour objectif d'être aussi proches de celles utilisées par les auteurs de l'EPDS. Le diagnostic de référence de dépression caractérisée est établi selon les *Research Diagnostic Criteria* (RDC) en se basant sur le *Present State Examination*. Les autres échelles administrées sont : *Clinical Global Impression* (CGI), une échelle visuelle analogique (EVA), le *General Health Questionnaire* (GHQ-28) et le *Center* for *Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D).

Parmi 100 femmes qui ont accepté de participer, 10 (9,2 %) sont perdues de vue, 1 est exclue pour données incomplètes, 10 constituent l'échantillon pilote.

Les auteurs évaluent : la faisabilité, la Se, SP, VPP, VPN, la consistance interne, la corrélation avec d'autres échelles de dépression, la fiabilité test-retest.

Résultats

Les 87 femmes incluses dans l'analyse sont recrutées par randomisation (n=40, soit 45,78 %) ou absence de randomisation (n=47, soit 54,22 %). Ces femmes âgés en moyenne de 30,4±5,2 ans (extrêmes de 20 et 42 ans) sont primipares dans 72,1 %, ont eu un accouchement normal dans 69,9 %. A l'évaluation initiale, l'âge moyen de l'enfant est de 7 semaines (extrêmes de 3 et 12 semaines).

- L'EPDS est facilement complétée en 5 minutes ;
- Le tableau 77 montre que avec le seuil de 12,5 recommandé par Cox *et al.* (195) donne une Se de 60 % et une Sp de 97 %. Le seuil de 10,5 est proposé comme étant le meilleur seuil avec une Se de 80 % et une Sp de 92 %.

Tableau 77. Sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) de l'EPDS à des seuils pour discriminer une mère déprimée d'une mère non déprimée selon les RDC d'après Guedeney et Fermanian, 1998 (194)

Seuils	Se	Sp	VPP*	VPP**	VPP***	VPN*	VPN**	VPN***
9,5	0,84	0,78	0,19	0,30	0,80	0,97	0,96	0,82
10,5	0,80	0,92	0,53	0,64	0,91	0,97	0,96	0,81
11,5	0,73	0,95	0,62	0,72	0,94	0,96	0,95	0,77
12,5	0,60	0,97	0,69	0,78	0,97	0,95	0,93	0,69

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP *: si la prévalence dans la population est de 10 %; VPP** : si la prévalence dans la population est de 15 % ; VPP*** : si la prévalence dans la population est de 51,7 %

- Pour la sévérité de la dépression, la corrélation de l'EPDS avec une EVA et le CGI sont satisfaisantes (coefficients de spearman respectifs de 0,73 et 0,75).
- La corrélation de l'EPDS avec le GHQ-28, la sous échelle dépression du GHQ-28 et le CES-D est forte ou modérée (coefficients de spearman respectifs de 0,766 ; 0,624 et 0,844).
- La consistance interne de l'EPDS est bonne avec un coefficient α de Cronbach de 0,76.
- La fiabilité test-retest, évaluée chez 40 femmes avec un intervalle moyen de 6,87±0,2 jours entre 2 EPDS, est très élevée (coefficient de corrélation interclasse de 0,918).

Conclusion : Cette étude montre que l'EPDS est facilement administrée en 5 minutes, le score seuil optimal est celui de 10,5 qui donne une Se de 80 %, une Sp de 92 % et une VPP de 64 % et une VPN de 96 % si la prévalence d'une dépression postnatale est de 15 %. La bonne corrélation avec des échelles de sévérité de dépression montre que l'EPDS est un bon outil de dépistage d'une dépression postnatale qui peut être également utile pour évaluer sa sévérité.

Conclusion sur l'*Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS)

Synthèse d'après les données de la littérature

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (87). Ces recommandations indiquent en 2014 :

En période postnatale envisager d'utiliser l'*Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS).

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5, 55, 130). Ces recommandations indiquent en 2016, 2013 et 2012 :

La période périnatale s'étend depuis la conception jusqu'à la 1ère année post-partum

L'utilisation en routine d'outils de dépistage auto-rapportés qui ont été validés chez la femme enceinte ne doit pas supplanter le diagnostic clinique. Le dépistage maternel est fortement recommandé suivi d'un entretien clinique pour celles qui ont un score au-dessus du seuil recommandé.

L'*Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS) est un bon moyen efficace pour identifier les patients à risque pour une dépression périnatale. L'EPDS est un outil facile à administrer et qui a fait la preuve d'être un outil de dépistage efficace.

Les femmes qui ont un score > 13 ont vraisemblablement une dépression de sévérité variable.

L'EPDS ne doit pas passer outre le jugement clinique. Une évaluation clinique attentive doit être réalisée pour confirmer le diagnostic. L'échelle indique comment la femme s'est sentie durant la semaine précédente. Dans les cas douteux il peut être utile de répéter la passation de l'échelle 2 semaines plus tard. L'échelle ne détecte pas les femmes qui ont une anxiété, des phobies ou des troubles de la personnalité.

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15). Ces recommandations indiquent en 2012 que l'EPDS est un outil validé qui peut servir à évaluer la symptomatologie dépressive en période péri ou postnatale.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations en 2009 indiquent :

La femme doit être dépistée pour la dépression dès son 1er contact avec un service de santé aussi bien en période anténatale que postnatale (recommandation de grade B)

Le dépistage de la dépression doit être réalisé avec soit l'EPDS, soit le *Patient Heath Questionnaire*-2 (PHQ-2) (recommandation de grade B).

En période post-partum, le dépistage est typiquement recommandé de 4 à 6 semaines et de 3 à 4 mois (recommandation de grade C).

Les études en période périnatale :

Une étude de cohorte réalisée aux Etats Unis, incluant 534 femmes (188) évalue l'EPDS, le BDI et l'HDRS pour le diagnostic d'une dépression périnatale (période préconception, grossesse et post-partum). Le nombre de visites au cours desquelles ces échelles ont été administrées varie de 1 347 pour l'EPDS à 3 976 pour l'HDRS et lors de ces évaluations la prévalence de la dépression caractérisée basée sur le SCI-D varie de 12 à 14 %. Au seuil de 11 l'EPDS donne une Se de 81,3 % et une Sp de 79,1 %. Le BDI au seuil de 13 donne une meilleure Se (86,6 %) et une Sp de 78,2 %.

Une étude de cohorte réalisée en Hollande, incluant 1 620 femmes au 1er trimestre de grossesse (184), évalue si l'EPDS en période prénatale peut prédire la survenue de symptomes dépressifs en post partum. Elle montre qu'un score de l'EPDS ≥ 5 en prénatal a une Se de 70,8 % et une Sp de 65,4 % pour prédire une dépression caractérisée en post-partum, diagnostic de référence défini par un score de l'EPDS≥10. Un score de l'EPDS ≥ 5 en période anténatale est proposé comme pouvant justifier d'un suivi et d'une possible intervention anténatale.

Une étude de cohorte réalisée en France, incluant 1 154 femmes (190) évalue si l'EPDS en période prénatale administré à J2-J3 du postpartum peut prédire une dépression du postpartum. Il est demandé aux patientes de compléter leur ressenti « avant l'accouchement ». Une 2ème EPDS est complétée à domicile à 4-6 semaines du post partum et renvoyée par la patiente par courrier postal. Le coefficient de corrélation de spearman est de 0,59 p<0,0001. Le score de l'EPDS à 4-6 semaines est prédit uniquement par l'EPDS initial et non par les autres facteurs évalués (l'âge, la parité et le type d'accouchement). Cette étude conclut que l'EPDS administré à J2-J3 du postpartum est un moyen utile de détecter les femmes à risque de dépression postnatale.

Une autre étude de cohorte réalisée en France, incluant 859 femmes (191) évalue si l'EPDS en période prénatale administré à J2-J3 du postpartum peut prédire une dépression du postpartum. L'EPDS est complètée 2 fois en post partum, à J3 du post partum et entre la 4ème et 6ème semaine. Il est demandé aux patientes de compléter leur ressenti « avant l'accouchement ». Le coefficient de corrélation de spearman est de 0,59 p<0,0001. Cette étude conclut que l'EPDS administré à J2-J3 de postpartum est un moyen utile de détecter les femmes à risque de dépression postnatale.

Les études durant la grossesse :

Un score seuil optimal différent selon les trimestres de la grossesse ?

Une étude réalisée en Hollande, incluant 845 femmes (187) recommande d'utiliser le seuil de 11 au 1er trimestre (Se de 79 % et Sp de 97 %) et le seuil de 10 au 2ème et 3ème trimestres (Se de 70 % et 76 % respectivement, et Sp de 96 % et 94 % respectivement) pour une meilleure adéquation entre la Se, la Sp et la VPP.

Une étude de cohorte réalisée aux Etats Unis, incluant 534 femmes (188) évalue l'EPDS, le BDI et l'HDRS-21 et 17 pour le diagnostic d'une dépression périnatale. Au 1er trimestre le seuil de 12 donne une Se de 83,3 % et une Sp de 81,1 % (156 visites dont 24 dépressions). Au 2ème trimestre le seuil de 9 donne une Se de 87,2 % et une Sp de 69,9 % (25 visites dont 39 dépressions). Au 3ème trimestre le seuil de 15 donne une Se de 83,3 % et une Sp de 96,4 % (144 visites dont 6 dépressions).

Une étude transversale réalisée au Brésil, incluant 247 femmes au 2ème trimestre de grossesse (183) indique que le score seuil optimal est ≥ 11 pour l'EPDS (Se de 81 % et Sp de 73 %).

Une étude transversale réalisée à Taïwan incluant 185 femmes (189) a pour objectif de déterminer si ces échelles ont des seuils différents pour détecter une dépression au cours des trimestres de la grossesse.

Une étude transversale réalisée en France incluant 60 femmes (192) montre que chez des femmes avec grossesse à haut risque, l'EPDS pourrait être un outil valide pour identifier en période anténatale les femmes enceintes avec grossesse à haut risque qui sont plus à risque d'avoir une dépression caractérisée. Ces résultats devraient être confirmés dans un échantillon en population avant un usage clinique.

Comparaison EPDS et autres échelles :

Une étude transversale réalisée au Brésil incluant 247 femmes au 2ème trimestre de grossesse (183) montre que l'EPDS, le BDI et le HDRS ont des aires sous la courbe ROC non différentes. Pour l'EPDS : 0,85 ± 0,093 (0,78 -0,91). Pour le BDI : 0,90 ± 0,02 (0,85 - 0,94). Pour le HDRS : 0,96 ± 0,02 (0,81- 0,91). Cependant, à leur score seuil optimal, permettant le moins d'erreurs, le BDI donne une meilleure Se et Sp que l'EPDS ou le HDRS. Pour le BDI : Se de 82 % et Sp de 84 %, un seuil. Pour l'EPDS : Se de 81 %, Sp de 73 %, seuil ≥11. Pour le HDRS : Se de 87 % et Sp de 77 % pour un seuil. La prévalence de la dépression caractérisée qui est de 17,3 % selon le diagnostic de référence, est estimée à 32,6 % (IC95 %=23,7-43) avec l'EPDS, à 25 %(IC95 %=17,1-35) avec le BDI et à 38 % (IC95 %=28,6-48,5 %) avec le HDRS.

<u>Les études en post-partum</u> :

Un score seuil optimal ?

Une étude transversale réalisée en France, incluant 87 femmes en post-partum valide la version Française de l'EPDS (194). Elle indique un score seuil optimal de 10,5 qui donne une Se de 80 %, une Sp de 92 %. Les autres indcateurs de validité sont satisfaisants : une correlation de l'EPDS avec deux échelles de sévérité d'une symptomatologie dépressive (la CGI et l'EVA), une convergence avec la CESD (SCCS=0,84).

Une étude transversale réalisée en Espagne, incluant 334 femmes évaluées à 6 mois du post-partum (193) montre que le seuil de 10/11 donne une Se de 100 % (IC95 %=90,3-100) et une Sp de 92 % (IC95 %=88,1-92,8) avec une VPP de 28,8 % et une VPN de 100 %.

Une étude transversale réalisée en Hongrie incluant 266 femmes en post partum (185) montre que pour le dépistage d'une dépression. le seuil optimal de 12/13 donne une Se de 100 % (IC95 %=63,1-100), une Sp de 97,7 % (IC95 %=95,0-99,1), une VPP de 57,1 %, une VPN de 100 %, 2,3 % de faux-positifs, 0 % de faux-négatif et 2,2 % d'erreurs de classification.

Comparaison EPDS et autres échelles :

Une étude de cohorte réalisée aux Etats Unis, incluant 534 femmes (188) compare l'EPDS, leBDI et le HDRS 21 ou 17 items pour le diagnostic d'une dépression périnatale. La variabilité de taille des échantillons et de leur prévalence de dépression est une limite pour la comparaion des performances des échelles de dépression analysées.

Conclusion du groupe de travail

L'EPDS est un auto-questionnaire facile à remplir qui peut être utilisé pour aider à identifier une dépression post-natale en cas de grossesse à bas risque, ou bien une dépression périnatale en cas de grossesse à haut-risque (sur la base d'une étude nécessitant confirmation).

► Le Patient Health Questionnaire (PHQ)

Pour répondre à cette question ont été sélectionnées :

- 2 recommandations
  - du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) en 2011 (88) ;
  - du *Department of Veterans Affairs* (DVA) en 2009 (7).
- 5 études
  - Davis *et al.,* de 2013 (196) ;
  - Sidebottom *et al.,* de 2012 (197) ;
  - Gjerdingen *et al.,* de 2009 (198) ;
  - Kroenke *et al.,* de 2001 (199) ;
  - Spitzer *et al.,* de 1999 (200).

Le PHQ selon Spitzer *et al.* (200) est un auto-questionnaire qui comporte 3 modules qui concernent spécifiquement l'anxiété, les troubles somatiques et la dépression. Ces 3 modules peuvent être utilisés de façon indépendante. Le pHQ-9 est le module qui concerne la dépression et le PHQ-2 est restreint aux 2 premières questions du PHQ-9.

Recommandations

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (88). Ces recommandations de 2011 indiquent : envisager d'utiliser ces deux questions pour efficacement identifier une possible dépression chez la femme enceinte et dans le post-partum :

- « Durant le mois dernier, avez-vous été ennuyée d'avoir le cafard, déprimée ou désespérée ? »
- « Durant le mois dernier, avez-vous souvent été ennuyée d'avoir peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses ? »

Si la femme répond « oui » à une de ces questions, envisager de lui poser cette question :

- « Est-ce qu'il y a quelque chose dont vous pensez avoir besoin ou pour laquelle vous voulez de l'aide ? »

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7). Ces recommandations en 2009 indiquent :

La femme doit être dépistée pour la dépression dès son 1er contact avec un service de santé aussi bien en période anténatale que post natale (recommandation de grade B)

Le dépistage de la dépression doit être réalisé avec soit l'*Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS), soit le *Patient Heath Questionnaire-2* (PHQ-2) (recommandation de grade B).

En période post-partum, le dépistage est typiquement recommandé de 4 à 6 semaines et de 3 à 4 mois (recommandation de grade C).

Études non randomisées

Une étude de Davis *et al.* de 2013 (196), transversale, incluant 1 392 femmes recrutées aux Etats-Unis a pour objectif de comparer le PHQ-9, le *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) et le *Pregnancy Risk Assessment Monitoring System-6* (PRAMS-6) pour le dépistage d'une dépression du post-partum.

Méthode

Les auteurs analysent les données d'un essai clinique concernant la dépression du post-partum. Les patientes sont recrutées en soins primaires ou en gynécologie avec les critères d'inclusion suivants : âge entre 18 et 45 ans ; au maximum à 12 mois de post-partum ; sans traitement pour une dépression du post-partum et consentente pour un éventuel traitement antidépresseur choisi par randomisation.

Le *Pregnancy Risk Assessment Monitoring System-6* (PRAMS-6), échelle initialement développée par le *Centers for Disease Control* (CDC) comporte 6 items qui évaluent l'anxiété et le PRAMS-3D, version à 3 items concernant spécifiquement la dépression.

Le PHQ-9 et PRAMS-6 sont administrés par téléphone. Seuls les sujets qui ont un score de PHQ-9 ≥ 9 ont un entretien pour le diagnostic de référence de dépression caractérisée qui est (i) soit établi selon les critères du DSM-IV, en se basant sur le *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCI-D) ; (ii) soit défini par un score de HDRS-17 ≥ 15.

Les auteurs évaluent les corrélations PHQ-9-PRAMS et PHQ-9-HDRS, présentent pour chaque échelle le nombre de patientes diagnostiquées avec une dépression caractérisée en considérant deux scores seuils (un seuil pour une sensibilité de 80 % et un seuil optimal). La valeur prédictive positive (VPP) est estimée en référence au diagnostic basé sur le SCI-D.

Résultats

Parmi les 1 392 femmes qui ont un âge moyen de 28,52±5,4 ans, 719 sont allaitantes, le SCI-D est administré chez 1 011 sujets (411 avec dépression) et le HDRS chez 914 sujets (332 avec dépression).

- Le PHQ-9 est significativement correlé au PRAMS-6 (coefficient de spearman r=0,681 p<0,001 ; N=1 392) et au HDRS (coefficient de spearman r=0,647 ; p<0,001).
- L'aire sous la courbe ROC du PHQ-9 est de 0,826 IC95 %=0,800-0,852 si le diagnostic de référence est basé sur le SCI-D et de 0,801 IC95 %=0,771-0,852 si ce diagnostic est basé sur le HDRS. Ces aires sous la courbe ne sont pas significativement différentes de celles du PRAMS-6 et du PRAMS-3D (tableau 78).

Tableau 78. Comparaison des aires sous la courbe des questionnaires PHQ-9, *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) et *Pregnancy Risk Assessment Monitoring System-6* (PRAMS-6) d'après Davis *et al.*, 2013 (196)

	Aire sous la courbe ROC (IC95 %)
Dépression de référence selon le SCI	
PHQ-9	0,826 (0,800-0,852) p<0,001
PRAMS-6	0,77 (0,748-0,806) p<0,001
PRAMS-3D	0,796 (0,767-0,824) p<0,001
Dépression de référence selon le HDRS	
PHQ-9	0,801 (0,771-0,852) p<0,001
PRAMS-6	0,75 (0,725-0,789) p<0,001
PRAMS-3D	0,736 (0,767-0,824) p<0,001

Le seuil qui donne une Se de 80 % est de 10 pour le PHQ-9, 15 pour le PRAMS-6 et 9 pour le PRAMS-3. Le score maximum de ces 3 échelles étant respectivement de 27, 30 et 15.

Le seuil optimal est de 12 pour le PHQ-9, 17 pour le PRAMS-6 et 9 pour le PRAMS-3 et détectent plus de faux positifs que les seuils optimaux qui sont plus spécifiques.

Les seuils qui donnent une Se de 80 % détectent plus de faux positifs (14 à 24 %) alors que les seuils optimaux sont plus spécifiques pour le PRAMS-6 et le PHQ-9 (tableau 79).

Tableau 79. Valeur prédictive de chaque mesure d'après Davis *et al.*, 2013 (196)

	% EDC (n)	% absence EDC (n)	% Valeur Prédictive Positive *
Seuil pour 80 % de sensibilité			
PRAMS-6 ≥ 15	64,2 (649)	35,8 (362)	63
PRAMS-3D ≥ 9	57,7 (583)	42,3 (428)	70
PHQ-9≥ 10	54,1 (547)	45,9 (464)	75
Seuil optimal	50,2 (508)	49,8 (503)	81

	% EDC (n)	% absence EDC (n)	% Valeur Prédictive Positive *
PRAMS-6 ≥ 15 PRAMS-3D ≥ 9 PHQ-9≥ 12	57,7 (583) 40,3 (407)	42,3 (428) 59,7 (604)	70 101
Référence SCI-D HDRS	 40,7 (411) 36,3 (332)	 59,3 (600) 63,7 (582)	

*Valeur prédictive positive basée sur le diagnostic de référence du SCI-D

Conclusion : Cette étude montre que le PHQ-9 est efficace pour identifier les femmes enceintes qui ont une dépression caractérisée. Une des limites de ces résultats est la prévalence d’une dépression caractérisée qui est nettement supérieure à celle estimée dans la population générale (41 % *vs* 10 %).

Une étude de Sidebottom *et al.* de 2012 (197), transversale incluant 1 274 femmes a pour objectif d’évaluer la validité du PHQ-9 pour une dépression caractérisée en période prénatale.

Méthode

Les femmes sont recrutées aux Etats-Unis dans 3 centres de soins primaires (juillet 2007 à décembre 2010). A la fin de la visite prénatale, le *Prenatal Risk Overview* (PRO) qui est un outil qui comporte au total 58 questions qui évaluent 13 domaines psychologiques. Le PRO inclut les 9 questions du PHQ-9. Le diagnostic de référence de dépression est fait, selon les critères du DSM-IV, en se basant sur le *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCI-D).

Les auteurs évaluent la concordance entre 3 catégories de risque de dépression définies selon le score de PHQ-9 (faible <10 ; modéré de 10 à 14 et élevé ≥ 15) et 3 catégories de diagnostic établi selon le SCI-D (absence de dépression ; dysthymie ; épisode dépressif caractérisé). La sensibilité (Se), spécificité (Sp), les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) sont évaluées avec un score seuil de PHQ-9 ≥ 10, en référence à une dépression caractérisée selon le SCI-D.

Résultats

Au total 2 380, 582 (24,5 %) sont exclues (533 inéligibles, 49 ont déjà participé à l’étude) l’étude n’a pas été proposée à 431 femmes. L’étude est proposée à 1 367, 93 (6,8 %) ont refusé, 1 274 ont signé le consentement. Au final, l’analyse inclus 745 femmes agées en moyenne de 23 ± 5,5 ans, mariées dans 83,1 %, qui ont une dépression caractérisée dans 27 cas selon le SCI-D et sont à risque modéré ou élevé de dépression caractérisée selon le PHQ-9 dans respectivement 80 et 57 cas.

Tableau 80. Concordance des niveaux de risque du PHQ-9 et du diagnostic au *Structured Clinical Interview* SCI-D (n=745), selon Sidebottom *et al.*, 2012 (197)

Niveaux de risque du PHQ-9 (scores)	Pas de diagnostic	Subdiagnostic*	Episode dépressif caractérisé**	total
Faible (<10) Modéré (10-14) Elevé (15-27) Total	588 (88,3) 57 (8,6) 21 (3,2) 666	16 (30,8) 15 (28,8) 21 (40,4) 52	4 (14,8) 8 (29,6) 15 (55,6) 27	608 80 57 745

Tableau 81. Mesure de validité du PHQ-9 comparé au *Structured Clinical Interview* SCI-D, selon Sidebottom *et al.*, 2012 (197)

Dépression majeure selon le SCID	Niveau de risque selon le PHQ-9		Total	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
	Modéré/élevé (>10)	Faible (<10)					

Dépression majeure selon	Niveau de risque selon le PHQ-9		Total	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Oui	23	4	27	85	84	17	99
Non	114	604	718				
Total	137	608					

Conclusion : Cette étude montre que le PHQ-9, est efficace pour identifier les femmes enceintes qui ont une dépression caractérisée.

Une étude de Gjerdingen *et al.* de 2009 (198), de cohorte, incluant 506 femmes a pour objectif d'évaluer les caractéristiques diagnostiques du PHQ-2 et du PHQ-9 pour l'identification d'une dépression caractérisée.

Méthode

Les patientes sont recrutées en post-partum, au maximum à 1 mois et sont suivies pendant 9 mois. À chaque visite de suivi (1, 2, 4, 6 et 9 mois), sont complétés le PHQ-2, le PHQ-9 et le *Structured Interview Clinical for DSM-IV* sur lequel est basé le diagnostic de référence de dépression caractérisée.

Résultats

A partir de 1 988 femmes, 432 (22 %) ne sont pas éligibles, parmi les 1 556 femmes éligibles, 840 ont refusé de participer, une participation n'a pas été proposée à 210 femmes.

Au final les 506 femmes inclues dans l'étude sont en moyenne âgées de 29,1±6,2 ans, 63,6 % ont une activité profesionnelle et 41,7 % ont un enfant.

Tableau 82. Validité du dépistage de la dépression au cours de la période entière de suivi dans l'étude (n=506 femmes, 45 avec une dépression caractérisée) selon Gjerdingen *et al.*, 2009 (198)

	Dépression majeure			Validité, % (n/n)			
	non	**oui**	**total**	**Se**	**Sp**	**VPP**	**VPN**
2 questions de dépistage (oui/non)	203 258 461	0 45 45	203 303 506	100 (45/45)	44 (203/461)	15 (45/303)	100 (203/203)
PHQ-2 **(Likert response**	363 98 461	7 38 45	370 136 506	84 (38/45)	79 (363/461)	28 (38/136)	98 (36/370)
PHQ-9 **score total**	386 75	8 37	394 112	82 (37/45)	84 (386/461)	33 (37/112)	98 (386/394)

	Dépression majeure			Validité, % (n/n)			
	461	45	506				

Conclusion : Cette étude de cohorte montre que le test des 2 questions a une sensibilité élevée et que le PHQ-9 est très spécifique pour identifer une dépression du post-partum. Ces résultats suggèrent la valeur d'une procédure en 2 étapes pour le dépistage d'une dépression du post-partum selon laquelle un test des 2 questions positif serait suivi par un PHQ-9. Un tel dépistage pourrait être facilement administré en soins primaires.

Une étude de Kroenke *et al.* de 2001 (199), transversale incluant 6 000 sujets, a pour objectif d'évaluer la validité de construction du PHQ-9 comme mesure de sévérité de la dépression en relation avec le statut fonctionnel, les jours d'invalidité et la consommation de soins de santé.

Méthode

Elles sont présentées plus précisement dans les paragraphes « outils diagnostiques » et « outils pour évaluer la sévérité » de ce document.

En résumé, c'est une analyse de l'étude de validation initiale du PHQ-9 incluant 3 000 sujets recrutés en milieu de soins primaires et 3 000 en gynécologie-obstétrique. Le statut fonctionnel est basé sur le *Short-Form General Health Survey-20 items* (SF-20). Le nombre de jours d'invalidité et le nombre de consultations médicales durant les 3 mois précédents et sont rapportés par le patient. Les difficultés liées aux symptômes sont évaluées par la question 10 du PHQ-9 qui n'est pas prise en compte dans le calcul du score du PHQ-9.

Les auteurs :

- (i) évaluent pour chaque stade de sévérité de dépression défini par le PHQ-9, le statut fonctionnel, les jours d'invalidité, le nombre de consultations médicales ;
- (ii) estiment la corrélation du score du PHQ-9 et des scores des 6 sous échelles du SF-20.

Résultats

Relation PHQ-9 et Short-Form General Health Survey-20 items (SF-20)

Il y a une forte association entre l'augmentation du score du *Patient Health Questionnaire-9* et la majoration de l'altération fonctionnelle.

Les résultats sont essentiellement similaires en soins primaires et en gynécologie.

L'augmentation du score du PHQ-9 est associée à une diminution des scores du SF-20. Cette diminution de score est la plus importante pour les sous-échelles du SF-20 qui, dans d'autres études, sont le plus fortement associées à la dépression (sous-échelles santé mentale ; fonctionnement social, santé générale et de fonctionnement de rôle).

La majorité des comparaisons de chaque sous échelle du SF-20 entre deux stades de sévérité définie par le *Patient Health Questionnaire-9* est significative (se réferer au tableau 83 ci-dessous).

La corrélation du score du PHQ-9 avec les sous échelles du *Short-Form General Health Survey-20 items* varie de 0,73 à 0,33 :

- santé mentale (0,73) ;
- santé générale (0,55) ;
- fonctionnement social (0,52) ;
- fonctionnement de rôle (0,43) ;
- fonctionnement physique (0,37) ;

- et douleurs physiques (0,33).

Tableau 83. Relation entre le score de sévérité de dépression du PHQ-9 et les sous échelles du SF-20 de qualité de vie liée à la santé* chez 3 000 sujets recrutés en gynécologie-obstétrique d'après Kroenke *et al.*, 2001 (199)

	Moyenne (IC95 %) du score de l'échelle SF-20					
	Mental	Social	Rôle	Général	Douleur	Physique
Sévérité de la dépression (score du PHQ-9)						
Minimal (score de 1 à 4)	81 (80-82)	91 (90-92)	88 (87-90)	75 (73-76)	73 (72-74)	86 (85-87)
Léger (score de 5 à 9)	66 (64-67)	81 (79-83)	77 (74-79)	57 (55-58)	59 [a] (57-61)	76 [a] (74-77)
Modérée (score de10 à 14)	53 (51-55)	75 [a] (72-78)	64 [a] (60-69)	48 (45-51)	53 (50-57)	74 [a] (71-77)
Modérément sévère (score de 15 à 19)	45 (42-48)	68 [a] (63-72)	64 [a,b] (57-71)	40 [a] (29-37)	45 (41-50)	74 [a] (69-78)
Sévère (score de 20 à 27)	35 (31-39)	50 (43-56)	48 [b] (39-35)	30 [a] (22-31)	46 [b] (35-45)	56 (50-62)

PHQ-9: *Patient Health Questionnaire-9* ; SF-20 : *Short-Form General Health Survey- 20 items*
*La majorité des comparaisons sont significatives (p<0,05). Les comparaisons qui ont un indice [a, b] ou [a,b] en commun ne sont pas significatives

Relation PHQ-9 et jours d'invalidité, difficultés liées aux symptômes, consultations médicales

Les stades de dépression les plus sévères, définis selon le PHQ-9, sont associés à :

- une augmentation monotone des jours d'invalidité ;
- de la consommation de soins ;
- et des difficultés liées aux symptômes (se référer aux 2 tableaux ci -dessous).

Tableau 84. Relation entre le score de sévérité de dépression du PHQ-9 et les jours d'invalidité, les difficultés liées aux symptômes et les consultations médicales chez 3000 sujets recrutés en gynécologie-obstétrique d'après Kroenke *et al.*, 2001 (199)

	Nombre moyen de jours de d'invalidité (IC95 %)	Difficultés associées aux symptômes (%)	Nombre moyen de visites médicales (IC95 %)
Sévérité de la dépression (score du PHQ-9)			
Minimal (score de 1 à 4)	2,2 (1,7-2,7)	0,6	0,9 (0,8-1,0) [a]
Léger (score de 5 à 9)	5,8 (4,9-6,6)	4,8	1,0 (0,9-1,4) [a]
Modérée (score de10 à 14)	9,9 (8,4-11,3) [a]	16,8	1,3 (1,0-1,6) [a]
Modérément sévère (score de 15 à 19)	10,8 (8,6-13,0) [a]	36,0	2,3 (1,8-2,8) [b]
Sévère (score de 20 à 27)	13,8 (10,8-16,7) [a]	56,6	2,3 (1,7-3,0) [b]

PHQ-9 : *Patient Health Questionnaire-9*
La majorité des comparaisons sont significatives (p<0,05). Les comparaisons qui ont l'indice [a ou b] en commun ne sont pas significatives.

Tableau 85. Relation entre le score de sévérité de dépression du PHQ-9 et les échelles du SF-20 de qualité de vie liée à la santé* dans la *PHQ Primary Care Study* d'après Kroenke *et al.*, 2001 (199)**

	Moyenne (IC95 %) du score de l'échelle SF-20					
	Mental	**Social**	**Rôle**	**Général**	**Douleur**	**Physique**
Sévérité de la dépression						

(score du PHQ-9)						
Minimal (score de 1 à 4)	81 (80-82)	92 (91-93)	86 (84-88)	70 (69-71)	66 (65-68)	83 (81-83)
Léger (score de 5 à 9)	65 (64-66)	77 (75-79)	63 (60-66)	50 (48-52)	52 [a] (50-54)	69 (67-71)
Modérée (score de10 à 14)	51 (50-53)	65 (62-68)	53 [a] (49-58)	40 [a] (37-43)	49 [a] (45-52)	63 [a] (60-66)
Modérément sévère (score de 15 à 19)	43 (40-45)	55 (51-59)	42 [a] (36-48)	33 [a,b] (29-37)	45 [a,b] (41-50)	57 [a,b] (53-61)
Sévère (score de 20 à 27)	29 (25-31)	40 (35-44)	27 (20-35)	27 [b] (22-31)	40 [b] (35-45)	53 [b] (48-57)

PHQ-9 : *Patient Health Questionnaire-9* ; SF-20 : *Short-Form General Health Survey- 20 items*

*La majorité des comparaisons sont significatives (p<0,05). Les comparaisons qui ont un indice a, b ou a, b en commun ne sont pas significatives. ** 3 000 sujets recrutés en soins primaires.

La corrélation du score du PHQ-9 varie de 0,55 à 0,24 :

- difficultés liées aux symptomes (0,55) ;
- jours d'invalidité (0,39) ;
- consultations médicales (0,24)
- santé mentale (0,53) ; santé générale (0,42) ;
- fonctionnement social (0,40) ;
- fonctionnement de rôle (0,38) ;
- douleurs physiques (0,27)
- fonctionnement physique (0,27).

En gynécologie-obstétrique, les auteurs ne précisent pas les estimations des corrélations entre les sous-échelles du SF-20 et les difficultés liées aux symptômes. Ils rapportent que, comparées aux corrélations observées dans la *Primary Care Study*, celles-ci sont légèrement inférieures mais que la hiérarchie de leur importance est similaire.

<u>Conclusion</u>

Cette étude en évaluant la validité de construction des stades de sévérité du *Patient Health Qustionnaire-9* conclut que le *Patient Health Questionnaire-9* est un outil fiable pour mesurer la sévérité de la dépression.

Elle a montré que les scores du *Short-Form General Health Survey-20 items* diminuent avec l'augmentation du stade de sévérité de la dépression au *Patient Health Questionnaire-9* (niveau de preuve 4)

Cette diminution est la plus importante pour les sous-échelles du SF-20 qui, dans d'autres études, sont le plus fortement associées à la dépression (sous-échelles santé mentale ; fonctionnement social, santé générale et de fonctionnement de rôle).

La corrélation du score du *Patient Health Questionnaire-9* avec les sous échelles du *Short-Form General Health Survey-20 items* varie de 0,73 à 0,33.

Les stades de dépression les plus sévères sont associés à une augmentation monotone des jours d'invalidité, de la consommation de soins et des difficultés liées aux symptômes.

La corrélation des difficultés liées aux symptômes du *Patient Health Questionnaire-9* avec les sous échelles du *Short-Form General Health Survey-20 items* varie de 0,53 à 0,27.

Le nombre de consultations médicales est la variable la moins en faveur de ses 5 stades de sévérité (3 stades).

Conclusion sur le *Patient Health Questionnaire*

Le PHQ-2 et le PHQ-9 peuvent être utilisés comme une aide à identifier une dépression post-natale. De plus, le PHQ-9 peut être utilisé pour évaluer la sévérité de l'EDC et de réadapter le traitement malgré l'absence d'études de niveau de preuve suffisant disponibles à ce jour.

2.4.2 Traitement

Pour répondre à cette question, ont été sélectionnées :

- 6 recommandations :
  - de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2016 (5) ;
  - de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) en 2011 (56) ;
  - de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2010 (4) ;
  - du *Canadian Network for Mood And Anxiety Treatments* (CANMAT) en 2009 (9) ;
  - du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009, actualisées en 2016 (7, 118) ;
  - de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2006 (17).
- 7 méta-analyses :
  - de Bérard *et al.* de 2016 (201) ;
  - de Shen *et al.* de 2017 (202) ;
  - de Jiang *et al.* de 2016 (203) ;
  - de Stephens *et al.* de 2016 (204) ;
  - de Wang *et al.* de 2015 (205) ;
  - de Molyneaux *et al.* de 2014 (206) ;
  - de Rais *et al.* de 2014 (207).
- 3 études non randomisées :
  - de Bérard *et al.* de 2017 (208) ;
  - de Bérard *et al.* de 2017 (209) ;
  - de Santucci *et al.* de 2014 (210) ;
  - de Nordeng *et al.* de 2012 (211).

► Recommandations

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5). Ces recommandations indiquent en 2016 :

Psychothérapies

Les psychothérapies recommandées pour les dépressions périnatales légères à modérée sont la thérapie interpersonnelle et la thérapie cognitivo-comportementale.

Le succès de la thérapie interpersonnelle pour une dépression anténatale a également amélioré le fonctionnement post-partum pendant 6 mois.

Il y a de la littérature scientifique qui suggère clairement que la thérapie interpersonnelle et la thérapie cognitivo-comportementale sont plus efficaces que les soins courants d'une dépression du post-partum.

Pharmacothérapie

La recommandation pour la dépression modérée à sévère est un traitement par un médicament antidépresseur associé avec des interventions de soutien ou une psychothérapie.

Le traitement partiel par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine durant la grossesse ne traitant pas avec succès la dépression, cette option n'est pas recommandée.

Les cliniciens doivent être prudents lors de l'arrêt du traitement de maintien durant la grossesse. Dans une étude concernant l'arrêt d'un antidépresseur chez des femmes enceintes avec un

antécédent de dépression caractérise, 69 % ont eu une rechute, comparée à 26 % chez celles qui ont maintenu leur traitement antidépresseur.

Luminothérapie et médecine intégrative

Il y a des preuves préliminaires prometteuses pour la luminothérapie, l'acupuncture, la relaxation progressive, la musicothérapie, la réduction du manque de sommeil, et l'exercice physique.

Les preuves concernant les acides gras omega-3 demeurent insuffisantes. Cependant, ils ne posent peu ou pas de risque.

Autres traitements

Les traitements hormonaux tels que les œstrogènes ou la progestérone n'ont pas montré de preuves claires de leur efficacité pour la dépression du post-partum, et dans certains cas ces traitements ont aggravé les symptômes.

Evaluation de la sécurité d'un médicament psychotrope durant la grossesse et la lactation

Le traitement d'une pathologie psychiatrique durant la grossesse implique de peser le potentiel risque de l'exposition fœtale à un médicament psychotrope contre les potentiels effets indésirables de ne pas traiter la pathologie, sur la mère et le fœtus. En conclusion il n'y a pas d'option pour laquelle le risque est nul. Les cliniciens doivent aider les patients à évaluer ces effets négatifs de la dépression sur la mère et les familles contre aux risque et bénéfices d'un traitement psychotrope et d'une autre option de traitement.

Le processus de prise de décision concernant tout usage de médicament, particulièrement psychotrope, durant la grossesse doit être réalisé au cas par cas, en pesant les différentes quantités variables d'informations sur le médicament et le statut de la pathologie sous-jacente de la patiente.

Les preuves disponibles en ce qui concerne les médicaments psychotropes durant la grossesse est substantielle mais limitée par des considérations éthiques qui préludent les essais contrôlés randomisés chez la femme enceinte.

La plupart des études rétrospectives ou reliant sur des bases de données qui ne permettent pas de précision sur la détermination de l'exposition fœtale ou d'autres facteurs de confusion. Nous fournirons une évaluation plus globale des risques au décours de la grossesse incluant la période périnatale et la période de lactation. Les médicaments pris durant la grossesse sont considérés tératogènes s'ils augmentent le risque de malformation congénitale au-delà du risque de base de 3 à 4 %.

Les données de sécurité les plus reproductibles sont disponibles pour les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Parmi les données disponibles sur la grossesse, les tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine n'ont pas montré de preuve d'une augmentation du risque de malformation congénitale majeure, avec une possible exception pour la paroxétine.

En 2006, la FDA a émis une alerte que durant le 1er trimestre la paroxétine est associée à un risque accru de malformations (4 % *versus* 3 %), particulièrement de malformations cardiaque (2 % *versus* 1 %).

La FDA a modifié le label de la catégorie C pour la catégorie D, indiquant que des études contrôlées ou observationnelles ont démontré un risque pour le fœtus. Des études ont suggéré qu'une exposition au 1er trimestre de grossesse à la paroxétine à des doses supérieures à 25 mg/jour est associée à un risque plus élevé de malformation cardiaque.

En se basant sur ces résultats, la paroxétine ne doit pas être considérée comme un traitement de choix de 1ère ligne pour initier un traitement antidépresseur lors d'une grossesse. Pour les femmes qui sont déjà sous paroxétine et qui envisagent une grossesse, les risques de la

paroxétine doivent être pesés contre le risque d'arrêter la paroxétine. Pour certaines femmes à haut-risque, une dépression sévère ou anxieuse peut également affecter la grossesse.

Facteurs à prendre en compte lors du choix d'un médicament antidépresseur

S'il y a un antécédent de réponse positive à un médicament antérieurement à la grossesse il est recommandé de poursuivre avec ce même médicament. Cela inclut les antidépresseurs efficaces avec une grossesse non planifiée.

Les données sont limitées en ce qui concerne les nouveaux médicaments ou non dans la période du peripartum. Envisager de débuter avec les anciens médicaments si il n'y a pas d'antécédent d'usage antérieur d'antidépresseur, en raison du fait qu'il y a plus de données disponibles pour l'évaluation de la sécurité et pour l'éducation.

Impact des médicaments antidépresseurs sur le nouveau-né

L'exposition prénatale aux antidépresseurs a été associée à des symptômes transitoires d'un possible sevrage médicamenteux ou d'une toxicité chez le nouveau-né. Ces syndromes néonataux ont été décrits avec la plupart des tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture et des non-inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et peuvent inclure, nervosité, irritabilité, difficultés d'allaitement, obstruction intestinale et rétention d'urine. Ces symptômes sont transitoires et possiblement confondus avec les effets physiologiques d'une dépression et anxiété maternelle ou d'autres médicaments administrés durant la délivrance.

Potentielle persistance d'une hypertension pulmonaire du nouveau-né

Pendant que des études ont évalué une possible association entre une exposition aux inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine après 20 semaines de grossesse et la persistance d'une hypertension pulmonaire, en 2011, la FDA une notification que « en raison des résultats discordants de différentes études, il est prématuré de tirer des conclusions sur un possible lien entre l'usage d'inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et l'hypertension pulmonaire. Le comité de conseil de la FDA suggérait que les professionnels de santé « doivent peser le potentiel faible risque d'hypertension pulmonaire qui peut être associé à l'usage d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine lors de la grossesse contre les risque substantiels associés à un sous traitement ou l'absence de traitement d'une dépression durant la grossesse.

Allaitement et traitement par un médicament antidépresseur

Pour les femmes avec une dépression qui requiert un traitement par un antidépresseur, l'allaitement et le maintien du traitement peuvent être un moyen de soin pour elle-même et pour leur enfant.

Les cliniciens peuvent soutenir les mères allaitantes avec une dépression en l'aidant à peser les risques et les bénéfices de différentes options de traitement incluant les interventions de soutien et les médicaments si cela est indiqué.

Si le choix est d'utiliser un médicament antidépresseur durant l'allaitement, le même antidépresseur que celui utilisé durant la grossesse doit être maintenu car des preuves concernant le risque avec l'allaitement, excluent l'usage d'un antidépresseur différent durant la grossesse.

Les cliniciens doivent conseiller aux femmes nourrices sous médicament psychotrope de surveiller leur enfant en ce qui concerne une modification de comportement telle qu'une sédation excessive, nervosité ou des pleurs incessants. Les enfants qui développent ces symptômes doivent être évalués par leur médecin pour une possible toxicité médicamenteuse.

Pour les enfants prématurés ou qui ont un problème médical, la mère sous psychotrope qui choisit d'allaiter peut envisager de tirer et stocker ou jeter son lait jusqu'à ce que l'enfant soit en bonne santé et puisse métaboliser le médicament de façon plus efficace.

La consultation avec un pédiatre ou un pédiatre néonatalogiste peut s'avérer nécessaire.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et autisme

Une étude, récemment publiée, observationnelle incluant 145 456 enfants suggère que l'usage maternel d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine durant le 2ème et le 3ème trimestre peut augmenter le risque de troubles du spectre de l'autisme chez l'enfant. Les femmes utilisant les antidépresseurs étaient plus âgées et plus à risque d'avoir un enfant ayant un trouble de spectre de l'autisme.

Les femmes qui utilisaient un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine durant le 1er trimestre ou durant l'année précédant la grossesse n'avaient pas d'augmentation de risque d'avoir un enfant ayant un trouble du spectre de l'autisme. Des recherches supplémentaires et l'évaluation de ce risque sont nécessaires avant qu'une corrélation définitive ne puisse être faite.

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56). Ces recommandations indiquent en 2011 :

Le risque associé à la prise de médicaments durant la grossesse ou l'allaitement doit être pesé contre le risque de la femme d'être sévèrement déprimée durant la grossesse ou dans les phases précoces de parentalité néonatale.

Lorsque l'on conseille une patiente qui a une dépression et qui souhaite concevoir, les potentiels risques et bénéfices d'une pharmacothérapie doivent être pesés. Les femmes qui envisagent une grossesse peuvent vouloir poursuivre une psychothérapie plutôt qu'une pharmacothérapie.

La dépression maternelle joue un rôle significatif dans le développement de l'enfant à la fois en pré partum (exemple : comportement affectant la santé maternelle) et en post-partum (exemple : interaction avec l'enfant).

Les buts du traitement sont de maintenir une stabilité de l'humeur durant la grossesse et de prévenir la décompensation au post-partum. Une prophylaxie pour prévenir une dépression récurrente du post-partum doit être envisagée, en initiant un traitement médicamenteux au 3ème trimestre (au moins 4 à 6 semaines avant la naissance).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine doivent être les antidépresseurs de 1ère intention.

Les études animales n'ont pas montré de risque fœtal avec ces médicaments. Envisager la sertraline en raison de sa demi-vie plus courte comparée à la fluoxétine. La paroxétine doit être évitée ne raison de preuves de malformations fœtales cardiaques (bien que des études récentes remettent en question ces résultats). Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline doivent également être envisagés. Les patients déjà sous ces médicaments avant la grossesse et qui ont une bonne réponse doivent rester sous ces médicaments.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4). Ces recommandations en 2010 indiquent :

Plusieurs aspects des évaluations et des traitements différents entre les femmes et les hommes. Les symptômes de certaines femmes peuvent fluctuer avec le niveau de leurs hormones gonadiques. L'évaluation devrait inclure une évaluation précise des modifications de l'humeur à travers les antécédents de leur vie reproductive (par exemple : menstruation, grossesse, contraception incluant les contraceptifs oraux, les grossesses ; avortement, la ménopause).

On doit prendre en compte les effets possibles d'une interaction médicamenteuse lors de la prescription d'un médicament à une femme qui prend des contraceptifs oraux (recommandation de grade I).

Le traitement de l'épisode dépressif caractérisé chez les femmes enceintes ou qui planifient une grossesse requiert une attention particulière sur les bénéfices et les risques des options de traitement disponibles pour la patiente et le fœtus (recommandation de grade I). La grossesse chez les femmes qui reçoivent un traitement pour une dépression doit être planifiée autant que

possible lors d'une consultation avec le psychiatre, qui peut suggérer de consulter un spécialiste en psychiatrie de périnatalitéc (recommandation de grade I).

Pour les femmes qui sont enceintes, planifient une grossesse ou d'allaiter la psychothérapie axée sur la dépression et sans pharmacothérapie associée est recommandée et doit être toujours considérée comme l'option initiale (recommandation de grade II), particulièrement pour la dépression légère à modérée, pour les patientes qui préfèrent la psychothérapie, ou pour celles qui ont auparavant répondu favorablement à une psychothérapie (recommandation de grade I).

Un médicament antidépresseur doit être envisagé pour les femmes enceintes qui ont une dépression modérée à sévère aussi bien que pour celles qui sont en rémission d'une dépression caractérisée, sont sous un traitement de maintien, et sont jugées être à haut risque de récurrence si le traitement est arrêté (recommandation de grade II).

Lorsqu'un médicament antidépresseur est prescrit à une femme enceinte, des modifications pharmacocinétiques lors de la grossesse peuvent nécessiter des ajustements des doses du médicament (recommandation de grade I). L'électroconvulsivothérapie peut être envisagée pour le traitement d'une dépression durant la grossesse chez les patientes qui ont des caractéristiques psychotiques ou catatoniques, dont les symptômes sont sévères ou n'ont pas répondu à des médicaments, ou celles qui préfèrent un traitement par électroconvulsivothérapie (recommandation de grade II).

Quand une femme décide d'allaiter, les potentiels bénéfices de médicaments antidépresseurs pour la mère doivent être mis en balance contre les potentiels risques pour le nouveau-né recevant l'antidépresseur dans le lait de sa mère (recommandation de grade I). Pour les femmes qui sont déprimées durant la période du post-partum, il est important d'évaluer la présence d'idées suicidaires, d'idées d'homicide et de symptômes psychotiques (recommandation de grade I). L'évaluation doit également évaluer les compétences parentales pour le nouveau-né et pour les autres enfants dont la patiente s'occupe et en la charge (Recommandation de grade I).

Chez les femmes enceintes ou en désir de grossesse ou allaitantes, une psychothérapie focalisée sur la dépression est recommandée (recommandation de catégorie II) et, selon la sévérité des symptômes, doit être envisagée comme une option initiale (recommandation de grade I).

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9). Ces recommandations en 2009 en ce qui concerne les pharmacothérapies chez la femme enceinte et lors du post-partum indiquent :

Les preuves sont limitées à des petites études de type études cas/témoins, souvent avec de nombreuses variables de confusion et des résultats contradictoires.

Les recommandations sont :

Chez la femme enceinte, le risque faible de l'exposition du fœtus ou du nouveau-né à un antidépresseur doit être mis en balance avec les bénéfices du traitement (niveau de preuve 2) ;

Durant la grossesse, fluoxétine et les autres ISRS sont les antidépresseurs de première intention mais la paroxétine peut avoir un risque plus élevé de malformations cardiaques (niveau de preuve 2) ;

Chez les femmes allaitantes, les antidépresseurs de première ligne incluent citalopram, nortriptyline, sertraline et paroxétine parce que ces médicaments sont, à dose thérapeutique, associés à des taux faibles ou indétectables dans le sérum des nourrissons allaités (niveau de preuve 3).

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7, 118) de 2009, actualisées en 2016, indiquent que la psychothérapie interpersonnelle individuelle est plus efficace qu'une absence de traitement et a des bénéfices similaires aux autres traitements

dans la dépression durant la grossesse et en post-partum (recommandation de grade B, qualité de preuve 1).

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations de 2006 indiquent que :

Pendant le premier trimestre de la grossesse, dans les cas où un traitement antidépresseur est indispensable, le choix de l'antidépresseur est guidé par le risque tératogène. Le nombre élevé de grossesses documentées en pharmacovigilance permet d'affirmer le caractère peu ou pas tératogène des antidépresseurs ISRS et des antidépresseurs imipraminiques.

Quel que soit le terme de la grossesse, on préférera en raison de leur meilleure tolérance, un des ISRS les mieux connus en cours de grossesse, ou un imipraminique si celui-ci présente un avantage thérapeutique (Grade C).

En fin de grossesse, la conduite du traitement antidépresseur est guidée par les risques pour la mère dans les jours qui précèdent l'accouchement (risque de rechute ou récidive, risque suicidaire), lors de l'accouchement (éventuel risque anesthésique) et pour l'enfant en période néo-natale. La diminution des posologies pour éviter chez le nouveau-né les effets anticholinergiques (cognitifs, cardiaques et digestifs) des antidépresseurs imipraminiques à fortes doses et le syndrome d'arrêt des antidépresseurs, est à mettre balance avec les risques de rechute ou récidive chez la mère. Une surveillance néo-natale est instaurée dans les jours qui suivent l'accouchement.

Les antidépresseurs passent pour la plupart dans le lait maternel. Ainsi, l'indication d'allaitement pour une femme traitée par antidépresseurs doit être discutée en fonction du rapport bénéfices/risques pour la mère et pour l'enfant.

► Méta-analyses

Une méta-analyse de Bérard *et al.* de 2016 (201) incluant 23 essais randomisés, a pour objectif d'actualiser le risque de malformations cardiaques associé à l'exposition d'une grossesse à la paroxétine.

Méthode

La stratégie de recherche documentaire est faite, de 1966 au 10 novembre 2015, à partir de PubMed et Embase

Les critères d'inclusion sont :

- Evaluer l'usage de la paroxétine au 1er trimestre de la grossesse
- Présence d'un groupe contrôle
- Rapporter une mesure de l'effet tel que un Odds Ratio (OR), Risque Relatif (RR) ou fourni suffisament d'informations pour le calcul d'un OR sans ajustement
- Les événements d'intérêt inclues les malformations congénitales majeurs, et/ou les malformations cardiaques majeures et/ou de sous types de defects cardiaques
- Essai publié en Français ou anglais

Les critères d'exclusion sont :

- La qualité des études est évaluée à l'aide
- La sélection des essais et faite par trois auteurs et l'extraction des données est faite par deux auteurs.

À partir de 869 références, 816 sont exclues (publication doublon n=116 ou après lecture des résumés n=700), 53 sont éligibles, 30 sont exclues après lecture de l'article intégral (évenement d'interet inadéquat n=5, pas d'évaluation de paroxéine au 1er trimestre n =6, chevauchement des donénes avec d'auters études n=4, grouoe exposé comportant d'autre antidépresseur ou ISRS n=8, résumés de congrès n=7, 1 commentaire n=1, groupe contrôle issu d'une autre population

n=1). L’hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2% (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée). C’est une méta-analyse par comparaison directe avec un modèle à effets aléatoire ou à effets mixtes.

Résultats

Les études incluses sont basées sur des données collectées en Australie, Canada, Danemark, Israël, Italie, Hollande, Pays-Bas, Suède, Royaume Uni et Etats-Unis. Dans ces 4 études cas-témoins et 5 cohortes, les échantillons varient de 534 à 949 504 femmes enceintes et la majorité des sources sont des bases de données de prescrition médicales liées avec des registres de naissance. Les autres sources incluent des données de réclamations administratives, des cohortes de surveillance active et des informations des services tératogénicité.

Vingt-trois études ont été incluses. Par rapport à la non-exposition à la paroxétine, l'utilisation de paroxétine durant le premier trimestre a été associée à un risque accru de malformations congénitales majeures combinées (OR = 1,23, IC95 % : 1,10 - 1,38 ; n = 15 études), malformations cardiaques majeures (OR 1,28, IC95 % : 1,11 - 1,47 ; n = 18 études), en particulier les anomalies du bulbe cardiaque et les anomalies de fermeture septale (OR = 1,42, IC95 % : 1,07 - 1,89; n = 8 études), défauts du septum auriculaire (OR = 2,38, IC95 % : 1,14 - 4,97 ; n = 4 études) et insuffisance ventriculaire droite (OR = 2,29, IC95 % = 1,06 – 4,93 ; n = 4 études). Bien que les estimations varient en fonction du groupe témoin, le type d'étude et la période de détection de malformation, une tendance à l'augmentation du risque a été observée.

Conclusion

Cette méta-analyse montre que l'utilisation de paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse est associée à un risque accru de malformations congénitales majeures et de malformations cardiaques. L'augmentation du risque ne dépend pas du type d'étude ou de la population.

Une méta-analyse de Shen *et al.* de 2017 (202) avait pour objectif, à partir des études de cohorte disponibles, d’étudier l'association entre l'utilisation de la sertraline par les femmes enceintes au premier trimestre et les résultats d'anomalies congénitales chez les nourrissons.

Méthode

Une recherche complète d'articles publiés jusqu'en 2015 portant sur les associations susmentionnées a été menée sur PubMed et Web of Science. La méta-analyse a été réalisée en utilisant le modèle des effets aléatoires.

Résultats

Douze études de cohorte impliquant 6 468 241 femmes enceintes ont été identifiées. Les femmes enceintes qui ont utilisé de la sertraline au premier trimestre ont un risque statistiquement significatif de malformations liées aux maladies cardio-vasculaires infantiles (OR = 1,36 ; IC95 % = 1,06-1,74; I^2 = 64,4 %; n = 12) ainsi que des défauts du septum auriculaire et/ou ventriculaire (OR = 1,36, IC9 5% = 1,06-1,76; I^2 = 62,2 %; n = 8). En outre, des associations positives mais non significatives entre l'utilisation de la sertraline et les anomalies congénitales du système nerveux (OR = 1,39; IC95 % = 0,83-2,32; I^2 = 0 %; n = 5) et du, système digestif (OR = 1,23; IC 95 % = 0,76-1,98; I^2 = 0 %; n = 5) ont été observées.

Conclusion

Cette méta-analyse suggère que l'utilisation de la sertraline par les femmes enceintes au premier trimestre augmente le risque de malformations cardio-vasculaires ainsi que de défauts du septum auriculaire et/ou ventriculaire chez les nourrissons. D’autres associations entre l'utilisation de la sertraline et les autres anomalies congénitales sont non significatives.

Une méta-analyse de Jiang *et al.* de 2016 (203) incluant 8 études, a pour objectif d'évaluer le risque d'hémorragie du post-partum associé à traitement antidépresseur durant la grossesse.

Méthode

La stratégie de recherche documentaire est faite à partir de PubMed et Embase jusqu'à août 2016.

Les critères d'inclusion sont : étude observationelle, cas-témoin ou étude de cohorte, groupe de référence constitué de non utilsateur d'antidépresseur, investigation du risque d'hémmorragie du post-partum asscoié à un antidépresseur et données adéquates pour extraire l'estimation du risque.

La sélection des études et l'extraction des données est faite par deux auteurs. La qualité des études est évaluée à l'aide de la *Newcastle-Ottawa scale* avec un score ≥ 7 indiquant une qualité élevée. À partir de 1 471 références, 210 sont des publications doubles, 1 197 sont exclues à l'étape de lecture du titre ou du résumé, 64 sont sélectionnées, 56 sont exclues pour les raisons suivantes : lettre (n=5), évolution de l'hémorragie non rapportée (n=13), hémorragie non évaluée par un outil validé (n=2), revue de littérature ou étude de cas (n=18), évolution néonatale uniquement rapportée (n=18). L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2 (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée).

Résultats

Les 8 études incluses dans la méta-analyse ont été publiée en 2008 (n=1), 2013 (n=1), 2014 (n=2), 2015 (n=1) et 2016 (n=1), Ces 6 cohortes et 2 cas-témoins nichée dans une cohorte sont réalisées en Australie (n=2), Canada (n=2), Etats-Unis (n=2), Norvège (n=1), Suède (n=1) avec des échantillons qui varient de 367 à 318 840 sujets (nombre d'hémorragies variant de 22 à 22 509 cas).

- L'analyse principale incluant les 8 études montre un risque accru d'hémorragie : 8 études, 572 686 sujets avec 48 784 hémorragies du post-partum ; I^2=85,2 % ; RR=1,32 (1,17 – 1,48) p<0,001
- Les analyses en sous groupes montrent que cet excès de risque existe encore pour les femmes exposées à des non-ISR (tableau 86).

Tableau 86. Excès de risque d'hémorragie du post-partum avec les antidépresseurs d'après Jiang *et al.*, 2016 (203)

	Résultats
Type d'antidépresseurs Non-IRS IRS ISRS IRSN	 RR= 1,31 (1,10 - 1,56); I^2=12,4%; p=0,331; 2 études; 4 estimations RR= 1,23 (1,06 -1,44); I^2=86,8%; p<0,001 ; 4 études; 10 estimations RR= 1,20 (1,04 -1,38); I^2=86% ; p<0,001 ; 5 études; 10 estimations RR= 1,62 (1,41 -1,85) ; I^2=23,7% ; p=0,256 ; 2 études; 6 estimations
Définition hémorragie similaire	RR= 1,24 (1,09 -1,41); I^2=89,5% ; p<0,001 ; 3 études; 11 estimations
Mode d'accouchement Voie basse Césarienne	 RR= 1,43 (1,15 -1,78); I^2= 1,39% ; p=0,32 ; 2 études; 3 estimations RR= 2,02 (1,61 -2,54) ; I^2=12,3% ; p = 0,313 ; 2 études; 3 estimations
Fenêtre d'exposition Exposition passée Exposition récente IRS ISRS IRSN Exposition actuelle IRS ISRS	 RR= 1,08 (1,41 -1,85); I^2=67,9% ; p=0,463; 2 études; 3 estimations RR= 1,32 (1,15 -1,51); I^2=89,5% ; p <0,001; 5 études; 11 estimations RR= 1,30 (1,06 -1,60); I^2=83,7% ; p<0,001; 3 études; 7 estimations RR= 1,19 (1,04 -1,37); I^2=77,7% ; p<0,001; 3 études; 5 estimations RR= 1,73 (1,50 -2,00); I^2=0% ; p=0,65 ; 2 études; 4 estimations RR= 1,37 (1,09 -1,71); I^2=83,4% ; p<0,001; 4 études; 6 estimations RR= 1,39 (0,96 -1,61); I^2=88,9% ; p<0,001; 2 études; 4 estimations RR= 1,24 (1,02 -1,37); I^2=91,7% ; p<0,001; 2 études; 2 estimations

	Résultats
IRSN	RR= 1,79 (1,53 -2,10); I^2=0% ; p=0,687; 2 études; 2 estimations

IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS + IRSN) ; Non-IRS : IMAO + tricycliques

Conclusion : Cette méta-analyse montre que les antidépresseurs sont associés à un risque accru d'hémorragie du post-partum.

Une méta-analyse de Stephens *et al.* de 2016 (204) incluant 10 essais randomisés, a pour objectif d'évaluer l'efficacité de psychothérapies

Méthode

La stratégie de recherche documentaire est faite, du 01 janvier 2000 au 31 décembre 2014, à partir du *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Medline, Embase, PsycINFO, Cinahl, interrogation des bases de données des essais contrôlés des agences sanitaires nord américaines, européennes et asiatiques.

Les critères d'inclusion sont : essai contrôlé randomisé qui compare l'efficacité d'une intervention psychologique *versus* un autre traitement ou une liste d'attente contrôle; patientes recrutées soit en soins primaires, soit par un dépistage en population ; délivrance des traitements en communauté ; début de la dépression dans un délai de 6 mois après l'accouchement ; dépression post natale diagnostiquée ou à l'aide de l'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) avec un score ≥12 ou à l'aide du *Beck Depression inventory* (BDI) avec un score ≥ 10 ; toute psychothérapie est éligible incluant thérapie cognitivo-comportementale, thérapie interpersonelle, *counseling* et groupes de soutien ; les interventions doivent avoir un nombre standardisé de séances et doivent etre administrées en communauté par des thérapeutes formés (medecin généraliste, thérapeute).

La sélection des essais est faite par trois auteurs et l'extraction des données est faite par deux auteurs. La qualité des études est évaluée avec la *Cochrane Collaboration Depression Anxiety and Neurosis Quality Rating Scale*. À partir de 5 919 articles identifiées, 279 résumés sont revus, 215 sont exclus, 64 publications sont revues en détail, 54 sont exclues : étude autre qu'un essai randomisé controlé (n=24), étude non réalisée en soins primaires (n=5), intervention anténatale (n=5), inclusion de femmes non déprimées (n=6), étude par internet (n=2), autre cas (n=12).

L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2 (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée).

L'acceptabilité et la tolérance sont des critères de jugement secondaires (sortie d'étude, sortie d'études pour inefficacité, sortie d'étude pour effets secondaires).

Résultats

Les 10 essais inclus dans la méta-analyse ont été réalisés en Australie (n=4), Royaume Uni (n=3), Etats Unis (n=2) et Taiwan (n=1), et incluent au total 1 324 sujets ayant un âge moyen de 29,9 ± 1,9 qui ont été recrutées en soins primaires (infirmières spécialisées en maternelle et enfant, medecins généralistes). Les 10 essais comportent 14 bras d'interventions qui sont une thérapie cognitivo comportementale (n=6), une thérapie interpersonelle (n=2), un *counseling* (n=2), une autre intervention (n=3) et 10 groupes contrôles. Ce sont des interventions de groupe (n=5) ou individuelle (n=9) avec des durée des séances variant de 30 minutes à 2 heures.

Les méta-analyses montrent que :

- Toutes les interventions psychologiques permettent une baisse significative de la symptomatologie dépressive immédiatement après l'intervention (tableaux 87 et 88)
- Cette baisse significative persiste à long terme, 4 études, n= 612 ; I^2=26 % ; d= -0,21 (-0,37 à -0,05) p=0,01.

Tableau 87. Scores comparant les interventions *versus* groupe contrôle immédiatement après l'intervention, modèles à effets fixes d'après Stephens *et al.*, 2016 (204)

Intervention	Résultats
Thérapie cognitivo-comportementale	6 essais ; n=616 ; I^2= 4 % ; d= -0,36 (-0,52 à -0,21) p<0,001
Thérapie interpersonelle	2 essais ; n=149 ; I^2= 37 %; d= -0,93 (-1,27 à -0,59) p<0,001
Counselling	3 essais ; n= 276; I^2=15 %; d= -0,29 (-0,53 à -0,05) p=0,02
Autres psychothérapies	3 essais ; n= 280 ; I^2= 82 % ; d= -0,36 (-0,52 à -0,21) p=0,06
Psychothérapie	10 essais ; n= 1421; I^2= 60 % ; d= -0,38 (-0,49 à -0,27) p<0,001

Tableau 88. *Odds Ratio* de patients devenant au dessous d'un seuil diagnostic (définitions diverses) comparant les interventions psychologiques *versus* un groupe contrôle, modèle à effet fixe d'après Stephens *et al.*, 2016 (204)

Intervention	Résultats
Thérapie cognitivo-comportementale	6 essais ; n= 673; I^2=14 % ; OR = 1,79 (1,28 -2,48) p<0,001
Thérapie interpersonelle	2 essais : n= 170 ; I^2= 0 % ; OR = 3,26 (1,65- 6,48) p<0,001
Couseling	3 essais ; n= 206 ; I^2= 2 % ; OR = 2,61 (1,45-4,70) p<0,001
Autres psychothérapies	2 essais ; n= 155 ; I^2= 9 % ; OR = 3,40 (1,75- 6,51) p<0,001
Psychothérapie	9 essais ;n= 1204; I^2= 60 % ; OR= 2,25 (1,76-2,88) p<0,001

Conclusion : Cette méta-analyse montre que les interventions psychologiques en soins primaires sont asociées à une amélioration signiticative de la symptomatologie dépressive, avec un effet immédiat et jusqu'à 6 mois de suivi. Globalement, les interventions psychologiques sont une option de traitement valide pour la prise en charge d'une dépression du post partum en soins primaires. C'est en alternative pour les femmes qui ne souhaitent pas prendre de médicament antidépresseur.

Une méta-analyse de Wang *et al.* de 2015 (205) incluant 4 études, a pour objectif d'évaluer l'asssociation entre l'exposition d'une grossesse au 1er trimestre à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et le risque de malformations cardiaques.

Méthode

La stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu'au 16 Juillet 2014, à partir de Pubmed et EMBASE.

Les critères d'inclusion sont : essai contrôlé randomisé qui compare l'efficacité d'une intervention psychologique *versus* un autre traitement ou une liste d'attente controle; patientes recrutées soi en soit primaires soit par un dépistage en population ; délivrance des traitements en communauté ; début de la dépression dans un délai de 6 mois après l'accouchement ; dépression post naale diagnostiquée

La sélection des études et l'extraction des données est faite par trois auteurs. La qualité des études est évaluée avec le *Newcastle-Ottawa Assessment Scale for Cohort study*. À partir de 389 références identifiées, 253 sont examinées après retrait de publication dupliquées, 235 sont exclues : revue de littérature (n=105) ; ne concernent pas les malformations cardiaques (n=63), études longitudinale cas-témoins (n=19), études animales (n=9), case-report (n=10) lettres à l'éditeur (n=6), chapitre d'ouvrage (n=6), autre langue de publication que l'anglais (n=8),rapports secondaires d'essais déjà identifiés. Parmis les 18 articles éligibles revus en version intégrale, 14 ne sont pas retenus : estimation du risque impossible (n=9), données dupliquées (n=2), 1er trimestre non identifié (n=2), malformations cardiaques non identifiées (n=1).

Résultats

Les 4 études incluses dans la méta-analyse ont été publiée en 2008 (n=1), 2013 (n=1), réalisées en Australie (n=1), Europe (n=2) et aux Etats-Unis (1), avec des échantillons qui varient de 63 395 à 949 504 sujets. Les données sont issues de bases de données médicales (n=3) ou d'une étude qui utilise un auto-questionnaire. L'exposition est définie par l'usage d'un ISRS à un âge gestationnel de 0 à 4 semaines (n=3) ou de 14 à 104 jours après les dernières règles ou jusqu'à la fin de la grossesse (n=1).

Trois études n'ont montré aucune association entre ISRS et risque d'anomalies cardiaques congénitales tandis qu'une trouvait une association positive. L'OR ajusté était de 1,06 (IC95 % : 0,94 – 1,18 ; I^2 = 27,9 % ; p = 0,244).

Conclusion : Cette méta-analyse montre que les ISRS pris au cours du premier trimestre de grossesse ne sont pas associés à des risques accrus d'anomalies cardiaques congénitales.

Une revue systématique *Cochrane* de Molyneaux *et al.* de 2014 (206) incluant 3 essais contrôlés randomisés, évalue l'efficacité des antidépresseurs *versus* autres traitements ou *versus* placebo pour le traitement d'une dépression du post-partum.

Méthode

La stratégie de recherche documentaire est faite, jusqu'en 2012, à partir du *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Medline, Embase, Psychinfo, interrogation des bases de données des essais contrôlés des agences sanitaires nord américaines, européennes et asiatiques.

Les critères d'inclusion sont : essai contrôlé randomisé publié ou non publié comparant un traitement antidépresseur *versus* autre traitement ou *versus* placebo ou *versus* une prise en charge habituelle ; essai avec un schéma d'étude de type « croisé » (avec des traitements alternatifs) ; début de la dépression dans un délai de 6 mois après l'accouchement ; dépression diagnostiquée à l'aide de l'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) ou selon des critères reconnus (DSM-IV, CIM10, *Research Diagnostic Criteria*) ; traitement contrôle de type psychothérapie, intervention psycho sociale ou autre antidépresseur.

La sélection des essais est faite par trois auteurs et l'extraction des données est faite par deux auteurs. À partir de 562 articles identifiées, 382 sont éligibles, 361 sont exclues : rapports secondaires d'essais déjà identifiés (n=5), étude non achevée (n=3), traitement antidépresseur non randomisé (n=2), population de l'étude non éligible (n=1), antidépresseur identique dans les groupes (n=3), absence de traitement antidépresseur (n=1). L'hétérogénéité des études jugée sur la statistique I^2. C'est une méta-analyse par comparaison directe. Les *odds ratio* (OR) sont estimés avec un modèle à effet aléatoire.

L'efficacité est jugée sur la réponse au traitement à 6-12 semaines, le critère principal est une réduction ≥ 50 % du score d'une échelle de dépression.

La réponse précoce (de 1 à 5 semaines de traitement) et la rémission (entre 1 et 12 semaines de traitement) sont les critères de jugement primaires de l'efficacité.

L'acceptabilité et la tolérance sont des critères de jugement secondaires (sortie d'étude, sortie d'études pour inefficacité, sortie d'étude pour effets secondaires).

Résultats

Les 3 essais retenus incluent un total de 212 et évaluent tous un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, la sertraline *versus* placebo.

Une réponse au traitement et une rémission sont plus fréqentes sous sertraline que sous placebo (tableau 89).

Tableau 89. Résultats de la méta-analyse d'après Molyneaux *et al.*, 2014 (206)

Comparaison	Résultats
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine *versus* placebo	Réponse 3 études ; 212 sujets ; I^2=0 % RR = 1,43 (1,01 - 2,03) Rémission 3 études ; 200 sujets ; I^2= 23 % RR = 1,79 (1,08 - 2,98)
Antidépresseur *versus* prise en charge habituelle	1 seule étude, pas de méta-analyse
Antidépresseur *versus* intervention psychosociale	1 seul étude, pas de méta-analyse
Antidépresseur *versus* autre traitement pharmacologiques	1 seule étude, pas de méta-analyse

Conclusion

Cette méta-analyse montre qu'un traitement par sertraline est plus efficace qu'un placebo pour une réponse au traitement et une rémission. Cependant, le niveau de preuve de ces résultats est faible en raison du faible effectif, du risque de biais dans les études et du fait que dans une étude une psychothéarpie était associée aux traitements. Il n'y pas de preuve pour la persistance du bénéfice des antidépresseurs au delà de 8 semaines ni pour ou contre l'existence d'effets indésirables à court ou moyen terme pour l'allaitement.

Une méta-analyse de Rais *et al.* de 2014 (207) incluant 3 études, a pour objectif de rechercher une association entre l'exposition d'une grossesse à un antidépresseur et un risque accru d'autisme.

Méthode

La stratégie de recherche documentaire est faite, de 1983 à mai 2013, à partir de PubMed, Medline, PsycARTICLES et ERIC.

À partir de 2 900 articles identifiés sur leur titre, 307 sont sélectionnés à partir de leur résumé, 15 sont éligibles et finalement 3 sont retenus pour la méta-analyse.

L'hétérogénéité des résultats des études est jugée sur la statistique I^2 (0 % absente ; <25 % faible, <50 % modérée, ≥75 % élevée).

Résultats

Tableau 90. Résultats d'études et de leur méta-analyse évaluant le risque d'autisme associé à l'exposition d'une grossesse à un antidépresseur d'après Rais *et al.*, 2014 (207)

	Caractéristiques	OR (IC95%)
Etude 1	Cas-témoins nichée dans une cohorte 4 429 cas (1 679 exposés aux antidépresseurs ; 22 autistes) 43 277 témoins (16 845 exposés aux antidépresseurs ; 102 autistes)	3,34 (1,5- 7,47)
Etude 2	Cas-témoins en population générale 298 cas (70 exposés aux antidépressseurs ; 20 autistes) 1 735 témoins (1 507 exposés aux antidépresseurs ; 50 autistes)	2,1 (1,2 - 4,3)
Etude 3	Cas-témoins en population générale 313 cas (31 cas exposés aux antidépresseurs) 363 témoins (47 exposés aux antidépresseurs)	1,5 (1,1 - 2,0)
Méta-analyse	Modèle fixe : Mantel-Haenszel : test d'hétérogénéité : chi-2 = 12,53, p = 0,0019 Modèle aléatoire :	OR=1,39; IC95 % : 1,04 -1,85 OR=1,5;

	Caractéristiques	OR (IC95%)
	test d'hétérogénéité: chi-2 =12,31, p = 0,0021; variance estimée: 0,32	IC95 % : 0,74 -3,03

Conclusion : Cette méta-analyse suggère une possible association entre l'exposition d'une grossesse à un antidépresseur et un risque accru d'autisme.

► Etudes non randomisées

Etude de Bérard *et al.* de 2017 (208)

Cette étude de cohorte prospective a pour objectif d'évaluer le risque de malformations congénitales aux antidépresseurs.

Méthode

C'est une analyse des données de la *Quebec Pregancy Cohort* entre 1998 et 2009. C'est une cohorte prospective en population générale incluant toutes les grossesses survenues entre janvier 1998 et décembre 2010 au Québec. C'est une cohorte constituée à partir des bases de données : Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), archives de l'hospitalisation du Québec.

Les malformations congénitales ont été identifiées dans la première année de vie, suite à une prise d'antidépresseurs ou non au cours du premier trimestre de grossesse.

Résultats

Parmi les 184 887 femmes enceintes incluses, seul le citalopram a montré une augmentation de risque de malformations congénitales majeures : OR ajusté = 1,36, IC95 % : 1,08 – 1,73 ; 88 cas exposés. Néanmoins, les autres antidépresseurs les plus fréquemment prescrits ont montré une tendance à l'augmentation du risque.

Concernant les malformations spécifiques d'organes, la paroxétine était associée à un risque accru de malformations cardiaques (OR ajusté = 1,45, IC95 % : 1,12 – 1,88) et défauts du septum auriculaire et/ou ventriculaire (OR ajusté = 1,39, IC95 % : 1,00 – 1,93).

Le citalopram était associé à un risque accru de défauts musculosquelettiques (OR ajusté = 1,92, IC95 % : 1,40 – 2,62) et de craniosynostose (OR ajusté = 3,95, IC95 % : 2,08 – 7,52).

Les tricycliques étaient associés à un risque accru de défauts des yeux, oreilles, face et cou (OR ajusté = 2,45, IC95 % : 1,05 – 7,52) et de défauts digestifs (OR ajusté = 2,55, IC95 % : 1,40 – 4,66).

La venlafaxine étaient associée à un risque accru de défauts respiratoires (OR ajusté = 2,17, IC95 % : 1,07 – 4,38).

Conclusion

Les antidépresseurs ayant des effets sur la recapture de la sérotonine durant l'embryogénèse augmentent le risque de malformations spécifiques d'organes.

Etude de Bérard *et al.* de 2017 (209)

Cette étude de cohorte prospective a pour objectif d'évaluer le risque d'hypertension pulmonaire persistante (HTPP) associée à une exposition aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA).

Méthode

C'est une analyse des données de la *Quebec Pregancy Cohort* entre 1998 et 2009. C'est une cohorte prospective en population générale incluant toutes les grossesses survenues entre janvier 1998 et décembre 2010 au Québec. C'est une cohorte constituée à partir des bases de données : Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), archives de l'hospitalisation du Québec.

La duloxetine et la venlafaxine ne sont pas pris en compte dans la cohorte en raison de manque de données car ces médicaments ne sont remboursés.

Les femmes sont considérées exposées si elles ont eu au moins une prescription d'antidépresseur avant la 20ème semaine de gestation ou une prescription avant la 20ème semaine avec une durée qui chevauche la 2ème moitié de la grossesse.

Les résultats

Les 143 281 grossesses uniques sont répartis en 4 groupes :

- exposition aux antidépresseurs durant les 20 1ère semaines de grossesse (n=4 055 ; 10 enfants avec HTPP) ;
- absence d'antidépresseurs durant les 20 1ères semaines de grossesse (n=139 226 ; 257 enfants avec HTPP) ;
- antidépresseurs entre la 21ème semaine et la naissance (n=2 184 ; 9 enfants avec HTPP) ;
- pas d'antidépresseurs entre la 21ème semaine et la naissance (n=141 097 ; 258 enfants avec HTPP).

Conclusion : Cette étude montre que l'exposition à un ISRS durant la deuxième moitié de la grossesse augmente le risque de persistance d'une hypertension pulmonaire.

Une étude de Santucci *et al.* de 2014 (210), de cohorte, incluant 166 femmes a pour objectif de comparer le developpement d'enfants nés d'une grossesse exposée à un inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS) *versus* une grossesse avec une dépression caractérisée non traitée et *versus* l'absence de dépression caractérisée et d'exposition à un IRS.

Méthode

Les patientes sont recrutées avec comme critères d'inclusion : âge de 17 à 43 ans, grossesse ≤ 20 semaines de gestation.

Les critères d'exclusion sont : psychose, troubles bipolaires, toxicomanie, exposition aux benzodiazépines ou à tout autre médicament classé D ou X par la *Food and Drugs Administration*, grossesse multiples ou comorbidité majeure.

À chaque visite de suivi (20, 30 et 36 semaines) est faite une évaluation à l'aide du *Structured Interview Clinical for DSM-IV* sur lequel est basé le diagnostic de référence de dépression caractérisée.

Les enfants sont évalués à 12, 26, 52 et 78 semaines avec le BSID-II qui comporte 3 échelles évaluant le développement psychomoteur (cognition, langage, social, fine et grosse, comportement durant le test).

Résultats

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes (traités ou non par IRS) vis-à-vis des scores globaux de *Psychomotor Development Index* (PDI), *Mental Development Index* (MDI) ou *Behavioral Rating Scale* (BRS). Cependant, par une interaction entre la durée d'exposition à un IRS et le PDI a été observée (p = 0,038). L'exposition à un IRS était associée à des scores de PDI inférieurs à 26 semaines (moyenne = 97,0) et à 52 semaines (moyenne =

92,9) par rapport aux nourrissons non exposés (moyenne = 101,4 et 100,5). Cette différence n'était plus significative à l'évaluation de 78 semaines.

Conclusion : Cette étude ne montre pas d'impact d'une exposition prénatale à une dépression caractérisée ou un antidépresseur sur les scores de développement mental. Cependant, elle montre des scores moins favorables de développement psychomoteur au cours de la 1ère année, même si ces scores restent dans les normes. L'effet d'une exposition prénatale à une dépression caractérisée traitée par antidépresseur sur le fonctionnement moteur peut être transitoire.

Etude de Nordeng *et al.* de 2012 (211)

Cette étude de cohorte prospective a pour objectif d'évaluer si l'exposition au premier trimestre aux antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), est associée à un risque accru de malformations congénitales. L'objectif secondaire est d'examiner les effets de l'exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse sur le poids à la naissance et l'âge gestationnel.

Méthode

L'étude est basée sur la *Norwegian Mother and Child Cohort* réalisée par l'institurt de santé publique norvégien avec pour objectif d'estimer l'effet d'expositions durant la grossesse, sur son devenir et la santé materno-fœtale.

L'exposition médicamenteuse est recueillie à l'aide d'un questionnaire complété par la participante et classifiée selon la classification ATC en Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS : subdivisés en 5 médicaments fluoxétine, citalopram/escitalopram, paroxétine, fluvoxamine), autre antidépresseur.

A partir d'un échantillon de 65 751 femmes (90,2 % de la cohorte) qui ont rempli 2 questionnaires prénataux et pour lesquels le devenir de la grossesse est connu, sont exclus les grossesses multiples (n=2 260) et les enfants porteurs d'anomalies chromosomiques (n=96). Au final, l'analyse porte sur 63 395 femmes réparties en 3 groupes d'exposition :

- Exposition à un antidépresseur durant la grossesse (n=699) ;
- Exposition au cours des 6 mois précédents la grossesse et non au cours de la grossesse (n=1 048) ;
- Absence d'exposition durant les 6 mois précédents ni au cours de la grossesse (n=61 648).

Les auteurs estiment le risque de malformations, malformations majeures, malformations cardio vasculaires.

Résultats

Le risque de malformation n'est pas modifié par l'exposition aux antidépresseurs durant le 1er trimestre d'une grossesse (tableau 91).

Tableau 91. Association entre malformations et exposition aux antidépresseurs durant le 1er trimestre de grossesse d'après Nordeng *et al.*, 2012 (211)

	Malformations		Malformation majeure		Malformation cardiovasculaire	
	N (%)	OR* (IC95 %)	N (%)	OR* (IC95 %)	N (%)	OR* (IC95 %)
Exposition						
Absente (n=64 648)	2 829 (4,6)	Référence	1 550 (2,5)	Référence	541 (0,9)	référence
Groupe 1 (n=1048)	57 (5,4)	1,14 (0,86-1,51)	30 (2,9)	1,12 (0,78 - 1,62)	7 (0,7)	0,69 (0,31 -1,55)
Tout antidépresseur (n=556)	27 (4,9)	1,09 (0,74-1,62)	13 (2,3)	0,96 (0,55-1,69)	6 (1,1)	1,24 (0,55-2,82)
ISRS (n=462)	25	1,22 (0,81-	12	1,07 (0,60-	6	1,51 (0,67-3,43)

	Malformations		**Malformation majeure**		**Malformation cardiovasculaire**	
	(5,4)	1,84)	(2,6)	1,91)	(1,3)	
Citalopram/escitalopram (n=243)	16 (6,6)	1,47 (0,88-2,46)	6 (2,5)	0,99 (0,44-2,25)	3 (1,2)	1,51 (0,48-4,77)
Sertraline (n=99)	4 (4,0)	0,93 (0,34-2,53)	2 (2,0)	-	1 (1,0)	-
Paroxétine (n=76)	3 (3,9)	0,95 (0,30-3,02)	3 (3,9)	1,70 (0,55 - 5,63)	1 (1,3)	-
Fluoxétine (n=51)	5 (9,8)	2,17 (0,47-5,06)	2 (3,9)	--	1 (2,0)	-
Total	2922 (4,6)		1599 (2,5)		555 (0,9)	

Groupe 1 : Exposition au cours des 6 mois précédents la grossesse et non au cours de la grossesse ; groupe 2 : exposition à un antidépresseur durant la grossesse

Les risques de prématurité et de faible poids de naissance ne sont pas modifiés par l'exposition aux antidépresseurs au cours d'une grossesse (tableau 92).

Tableau 92. Association entre prématurité, faible poids de naissance, et exposition aux antidépresseurs durant le 1er trimestre de grossesse d'après Nordeng *et al.*, 2012 (211)

	Prématurité		Faible poids de naissance	
	N (%)	OR (IC95 %)	N (%)	OR (IC95 %)
Exposition				
Absente (n=64 648)	2 784 (4,5)	Référence	1 550 (2,5)	Référence
Groupe 1 (n=1048)	57 (5,5)	1,12 (0,84-1,49)	30 (2,9)	0,93 (0,55 -1,58)
Groupe 2 (n=556)	46 (6,6)	1,21 (0,87-1,69)	13 (2,3)	0,62 (0,33-1,16)
ISRS (n=462)	25 (5,4)	1,28 (0,90-1,84)	12 (2,6)	0,64 (0,32-1,26)
Citalopram/escitalopram (n=243)	16 (6,6)	1,13 (1,03-1,25)	6 (2,5)	1,12 (0,95-1,32)

Conclusion : Cette étude ne montre pas d'association entre l'exposition d'une grossesse aux antidépresseurs et le risque de malformations, de prématurité ou de faible poids de naissance.

3. Le suivi

Pour répondre à cette question, les recommandations suivantes ont été sélectionnées :

- les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) de 2016 (5) ;
- les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de 2015 (6) ;
- les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* de 2013 (16) ;
- les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de 2013 (10) ;
- les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) de 2012 (11) ;
- les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
- les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) de 2012 (115) ;
- les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) de 2011 (56) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) de 2010 (4) ;
- les recommandations allemandes de Härter *et al.* de 2010 (93) ;
- les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 (2) ;
- les recommandations brésiliennes de la *Brazilian Medical Association* (BMA) de 2009 (92) ;
- les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) de 2009 (7) ;
- les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) de 2009 (9) ;
- les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) de 2008 (8) ;
- les recommandations nord américaines de l'*American College of Physicians* (ACP) de 2008 (69) ;
- les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) de 2007 (14) ;
- les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17).

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2016 d'établir un plan de suivi et d'utiliser le PHQ-9 comme outil de surveillance (recommandation forte).

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2015 de voir initialement le patient toutes les 1 à 2 semaines après le début d'un traitement antidépresseur, puis selon la situation clinique et les besoins du patient (standard de bonne pratique). Une consultation téléphonique et l'emploi de personnel non médical convenablement entrainé peut remplacer de façon appropriée une consultation médicale (recommandation de grade B).

Ces recommandations indiquent d'évaluer à chaque examen la réponse au traitement, l'observance, les effets indésirables et le risque de suicide (standard de bonne pratique). L'utilisation d'échelles simples et standardisées est recommandée (recommandation de grade B).

Tolérance au traitement – gestion des effets indésirables

Les recommandations indiquent de gérer les effets indésirables qui sont susceptibles d'être transitoires (par exemple, les nausées induites par les ISRS) par des explications, une réassurance et, si nécessaire, une réduction des doses et une retitration (recommandation de garde C).

Pour les effets indésirables persistants, sévères ou perturbants, les options proposées sont :

- Réduction de dose (recommandation de grade B) et retitration si possible (recommandation de grade D) ;
- Changement pour un antidépresseur ayant une plus faible propension à causer l'effet indésirable concerné (recommandation de grade B) ;
- Management non pharmacologique de l'effet indésirable (par exemple régime et exercice physique en cas de prise de poids) (recommandation de grade D) ;
- Traitement symptomatique médicamenteux : benzodiazépine en cas d'agitation, d'anxiété, d'insomnie en début de traitement antidépresseur (recommandation de grade B) ; sildénafil (recommandation de grade A) ou tadafinil (recommandation de grade B) en cas de dysfonction érectile ; bupropion (recommandation de grade B) en cas de dysfonction sexuelle chez l'homme ; sildénafil (recommandation de grade B) en cas de dysfonction sexuelle chez la femme ; modafinil pour la somnolence persistante (recommandation de grade B).

Les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) (16).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2013 qu'une agitation et un risque de suicide peuvent augmenter en début de traitement pharmacologique ; les patients doivent être rigoureusement surveillés au moins toutes les 1 à 2 semaines après initiation de traitement. Les patients sont invités à lire des plans de sécurité et à chercher de l'aide d'urgence si les symptômes sont plus importants et les idées suicidaires deviennent plus persistantes.

Les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (10).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2013 que la prise en compte des antécédents individuels, incluant les facteurs de risque de comportement suicidaire, et une étroite surveillance du patient (toutes les semaines durant les premières semaines de traitement) sont recommandées en début de traitement antidépresseur (consensus clinique).

Tolérance au traitement – gestion des effets indésirables

Durant les premières semaines de traitement, les benzodiazépines peuvent aider en cas de dépression associée à des troubles anxieux (recommandation de grade 1, catégorie de preuve A).

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (11).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2012 que la fréquence de surveillance dépend de la sévérité de la dépression, du risque de suicide, de la coopération du patient et de la disponibilité des aides sociales (recommandation de grade A, niveau de preuve 1+).

L'émergence de pensée et de comportement suicidaires ou des changements inhabituels de comportement doivent être surveillés en phase précoce de traitement antidépresseur (généralement les 2 premiers mois), particulièrement chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes entre 18 et 24 ans (recommandation de grade C, niveau de preuve 2+).

Tolérance au traitement – gestion des effets indésirables

L'utilisation courte (2 à 4 semaines) d'une benzodiazépine en plus d'un antidépresseur peut être envisagée quand l'anxiété, l'agitation et/ou l'insomnie deviennent problématiques pour les patients dépressifs (recommandation de grade A, niveau de preuve 1++).

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations de 2012 s'inspirent des recommandations du NICE de 2009 (2) et du CANMAT de 2009 (9).

Elles indiquent :

Au début du traitement pharmacologique, la personne devrait être suivie chaque semaine ou toutes les 2 semaines, car il s'agit de la période où elle est le plus à risque. Selon la sévérité du trouble et la réponse au traitement, la fréquence des visites peut être réduite à une fois toutes les 2 à 4 semaines, voire plus.

Un outil d'évaluation clinique reconnu, tel que le QSP-9, devrait être utilisé pour le suivi des patients.

Au début d'un traitement antidépresseur, si une personne présente un risque suicidaire accru :

- Il est recommandé de revoir le patient après une semaine, puis moins fréquemment par la suite, jusqu'à ce qu'on considère qu'il n'y a plus de risque ;
- Envisager d'augmenter le soutien offert ; accroitre, par exemple, la fréquence des contacts directs, en face à face ou au téléphone.

Tolérance au traitement – gestion des effets indésirables

Les recommandations sur la gestion des effets indésirables sont identiques à celles du NICE de 2009.

Les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) (115).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2012 une fréquence de suivi minimale d'un contact durant le premier mois après le début d'un traitement antidépresseur, et d'au moins un contact supplémentaire 4 à 8 semaines après le premier contact.

Le contact peut consister en une visite, un appel téléphonique ou un e-mail entre patient et médecin, ou entre patient et gestionnaire de soin. L'utilisation des e-mails est relativement nouvelle, et n'a pas été un moyen de communication largement utilisé jusqu'à présent. Pourtant, elle est de plus en plus préconisée dans le cadre d'un modèle de soin centré sur le patient et plus efficace.

Au cours du suivi, les recommandations indiquent d'évaluer l'observance, les effets indésirables, les idées suicidaires, et la réponse thérapeutique.

Les recommandations nord américaines de l'*University of Michigan Health System* (UMHS) (56).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2011 que les patients doivent initialement être vus relativement fréquemment (toutes les 1 à 2 semaines) pour :

- Evaluer la réponse au traitement ;
- Evaluer les effets indésirables et rassurer le patient ;
- Evaluer les tendances suicidaires ;
- Eliminer des troubles comorbides.

L'avis des experts varie concernant la fréquence des visites, mais 3 à 7 visites dans les 12 premières semaines de traitement ont été suggérées. Certains patients traités par antidépresseur peuvent ressentir une agitation, de l'anxiété et de l'hostilité particulièrement en début de traitement, les plaçant potentiellement en situation de risque élevé de comportement suicidaire (populations faisant l'objet d'une alerte : adolescents et jeunes adultes). Des patients sont aussi non observants et davantage de visites ont été associées avec une augmentation de l'observance.

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2010 que durant la phase aigue de traitement, les patients doivent être soigneusement et systématiquement surveillés de façon régulière pour apprécier leur réponse thérapeutique, identifier l'apparition d'effets indésirables et évaluer la sécurité du patient (recommandation de niveau I). La fréquence de surveillance doit dépendre de la sévérité des symptômes (incluant les idées suicidaires), des comorbidités, de la coopération du patient, de la disponibilité des aides sociales, et de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables du traitement choisi (recommandation de niveau II).

Tolérance au traitement – gestion des effets indésirables

Si un effet indésirable du traitement antidépresseur apparait (par exemple : symptômes gastro-intestinaux, sédation, insomnie, changement de poids, effets cardio-vasculaires, neurologiques, anticholinergiques ou sexuels), la stratégie initiale consiste à diminuer la dose de l'antidépresseur ou changer pour un antidépresseur qui n'est pas associé avec l'effet indésirable concerné (recommandation de niveau I).

Les recommandations allemandes de Härter *et al.* (93).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2010 qu'une surveillance étroite hebdomadaire est recommandée pendant les 4 premières semaines de traitement, afin d'améliorer la coopération du patient et l'observance (consensus clinique, niveau de preuve IV).

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2009 :

Pour les patients non considérés comme étant à risque élevé de suicide : une consultation après 2 semaines de traitement, puis régulièrement (toutes les 2 à 4 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement par exemple), et à des intervalles plus longs quand la réponse est bonne ;

Pour les patients considérés comme étant à risque élevé de suicide ainsi que les patients de moins de 30 ans (à cause de la prévalence potentiellement augmentée de pensées suicidaires en début de traitement antidépresseur dans ce groupe) : une consultation après une semaine de traitement, puis aussi fréquemment que nécessaire jusqu'à ce que le risque suicidaire ne soit plus considéré comme important.

Tolérance au traitement – gestion des effets indésirables

Si le patient présente des effets indésirables sous antidépresseur en début de traitement, les recommandations indiquent de considérer une des stratégies suivantes :

- surveiller étroitement les symptômes si les effets indésirables sont modérés et acceptables pour le patient, ou
- arrêter l'antidépresseur ou changer pour un autre antidépresseur si le patient préfère, ou
- après discussion avec le patient, envisager un traitement concomitant de courte durée (inférieure à 2 semaines pour prévenir le risque de dépendance) avec une benzodiazépine en cas d'anxiété, d'agitation et/ou d'insomnie problématiques (excepté chez les patients présentant des symptômes d'anxiété chronique).

Les recommandations brésiliennes de la *Brazilian Medical Association* (BMA) (92).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2009 que des consultations hebdomadaires en début de traitement sont associées avec une observance plus élevée et de meilleurs résultats à court terme. Les points suivants sont à surveiller : la réponse et l'observance au traitement, les effets indésirables et le risque de suicide.

Les recommandations nord américaines du *Department of Veterans Affairs* (DVA) (7).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2009 que l'échelle PHQ-9 doit être utilisée pour surveiller la réponse thérapeutique 4 à 6 semaines après le début du traitement (recommandation de grade B).

Les patients présentant des idées suicidaires doivent avoir une évaluation approfondie du risque de suicide (recommandation de grade A).

L'observance doit être évaluée régulièrement en ciblant les raisons de non observance : effets indésirables, manque d'efficacité, sensation de mieux-être (recommandation de grade B).

Par un interrogatoire clinique, évaluer le poids du traitement (effets indésirables, rendez-vous médicaux) après initiation ou changement de traitement, quand le patient n'est pas observant, ou quand le patient ne répond pas au traitement (recommandation sans grade).

Tolérance au traitement – gestion des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés doivent être gérés pour les minimiser ou les soulager (recommandation sans grade).

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2009 :

Les patients doivent être étroitement surveillés toutes les 1 à 2 semaines en début de traitement pharmacologique, qui est la période de risque le plus élevé. Selon la sévérité et la réponse au traitement, le suivi peut être ramené ultérieurement à une visite toutes les 2 à 4 semaines, voire plus.

Les recommandations néozélandaises du *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) (8).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2008 :

En l'absence de risque élevé de suicide : consultation après 1 à 2 semaines de traitement, puis surveillance au moins toutes les 2 semaines jusqu'à une nette amélioration des symptômes (recommandation de grade C) ;

En cas de risque de suicide élevé ou chez les sujets de moins de 30 ans: consultation après une semaine de traitement, surveillance 1 à 2 fois par semaine, de préférence en face à face, jusqu'à ce que le risque ne soit plus significatif, puis au moins toutes les 2 semaines jusqu'à une nette amélioration des symptômes (recommandation de grade C).

Les recommandations nord américaines de l'*American College of Physicians* (ACP) (69).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2008 que les médecins évaluent la situation du patient, la réponse thérapeutique et les effets indésirables des antidépresseurs de façon régulière en commençant 1 à 2 semaines après le début du traitement (recommandation forte, niveau de preuve modéré). Dans l'argumentaire, il est précisé que sont à surveiller : l'augmentation des comportements et des pensées suicidaires. La surveillance doit aussi porter sur l'apparition d'une agitation, d'une irritabilité ou des changements inhabituels de comportement qui peuvent indiquer une dégradation de l'état dépressif.

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14).

Fréquence et modalités de surveillance

Ces recommandations indiquent en 2007 que :

Dans le cas des dépressions légères, les patients doivent être surveillés et avoir un rendez-vous de suivi dans les 2 semaines suivant le début de traitement (recommandation de grade C) ;

Dans le cas des dépressions modérées à sévères, les patients doivent être vus dans les 2 semaines suivant le début de traitement, à moins que la situation clinique (risque de suicide) ne rende un rendez-vous nécessaire avant ce délai. La fréquence des rendez-vous ultérieurs est déterminée par des facteurs cliniques variables (recommandation de grade C).

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17)

Ces recommandations françaises en 2006 indiquent :

Les consultations seront fréquentes en début de traitement, par exemple :

- au moins une fois la première semaine ;
- une fois la deuxième semaine ;
- au moins une fois après 4 semaines ;
- et une fois après 8 semaines.

Des contacts téléphoniques intermédiaires entre deux consultations peuvent également être utiles.

La survenue ou la persistance d'idées suicidaires justifie une surveillance accrue, avec des consultations plus fréquentes, voire un avis spécialisé ou une hospitalisation.

En phase de consolidation

Le rythme des consultations ultérieures sera déterminé avec le patient en fonction de son état clinique, de l'efficacité et de la tolérance du traitement, des traitements associés et de la qualité de l'alliance thérapeutique.

Dans la prévention des récidives du trouble dépressif majeur unipolaire

L'efficacité ne peut être confirmée qu'après plusieurs mois ou années de traitement. Le maintien du traitement peut nécessiter un avis spécialisé qui devra tenir compte de divers paramètres : fréquence, durée et intensité des épisodes, qualité du fonctionnement du patient et durée des périodes asymptomatiques.

4. Prise en charge en cas de non réponse ou de réponse partielle au traitement initial

► Introduction

Pour répondre à cette question 17 recommandations ont été sélectionnées :

- de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2016 (5) ;
- de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) en 2015 (6) ;
- de l'*UK Medicines Information* (UKMI) en 2015 (212) ;
- du *National Health Service* (NHS) *Choices* en 2014 (128) ;
- du *National Health Service* (NHS) *Choices* en 2014 (129) ;
- de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) en 2013 (55) ;
- de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
- du *Kaiser Permanente* (KP) en 2012 (115) ;
- du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) en 2011 (88) ;
- de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2010 (4) ;
- de Härter *et al.* de 2010 (93) ;
- du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2009 (2) ;
- du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) en 2009 (9) ;
- du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) en 2008 (113) ;
- du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) en 2007 (14) ;
- de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2006 (17) ;
- de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2002 (1).

► Recommandations

Les recommandations nord américaines de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (5). Ces recommandations en 2016 indiquent :

Si la rémission n'est pas obtenue lors de la réévaluation jusqu'à 6 semaines plus tard, envisager une approche de soins par étapes :

a) S'assurer que l'engagement du patient/ sa famille existe et si les recommandations sont suivies

b) Optimiser la dose de l'antidépresseur: une revue systématique et des méta-analyses montrent que des doses élevées sont associés à une augmentation de la probabilité de réponse. Des doses élevées sont également associées à une augmentation du risque d'effets secondaires. Le taux global d'arrêt de traitement est réduit, possiblement en raison de l'augmentation de l'efficacité. Pour nuancer ces résultats ; les auteurs recommandent une titration des doses d'inviteur sélectif de la recapture de la sérotonine. De manière similaire une étude contrôlée randomisée montre qu'augmenter la dose de fluoxétine (de 20 mg à 40 mg ou 60 mg) chez les patients qui ont une réponse partielle est plus efficace que l'association de desipramine (25-50 mg/j) ou de lithium (300-600 mg/j). Chez les non répondeurs, augmenter fluoxétine est aussi efficace qu'associer du lithium et augmenter fluoxétine ou associer du lithium est plus efficace qu'associer désipramine.

c) modifier le traitement par un autre médicament antidépresseur. Après un échec au citalopram, le taux de rémission dans l'étude STAR*D est de 21,3 % pour bupropion, 17,6 % pour sertraline et 24,8 % pour venlafaxine XR, bien que les différences n'étaient pas significatives. Un échec de traitement dans une famille n'exclut pas la possibilité d'un bénéfice thérapeutique lors de l'usage d'un autre médicament de cette même famille. Cela est particulièrement vrai pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

d) Reconsidérer les modalités du traitement:

Association, modification des moyens thérapeutiques. Une substitution d'un médicament antidépresseur par une psychothérapie ou vice versa s'avère utile pour les patients non répondeurs au traitement initial. Si il y a moins de 25 % de réduction des symptômes après 6 semaines à dose thérapeutique (c'est-à-dire une réponse partielle au médicament), associer, substituer vers une autre modalité de traitement. S'il y a une réponse partielle au médicament et que les effets secondaires ne sont pas prohibitifs, augmenter la dose. Dans le cadre de l'évaluation, utiliser des outils standardisés d'évaluation pour juger de l'évolution.

Associer une psychothérapie cognitive ou associer un autre médicament tel que buspirone ou bupropion. À la fois les stratégies de potentialisation ont montré un taux similaire d'amélioration dans l'étude STAR*D, cependant, l'association de médicaments résulte en une réponse plus rapide.

e) Réévaluer le diagnostic et la possibilité d'un diagnostic de maladie bipolaire: Les patients bipolaires nécessitent une approche thérapeutique différente et peuvent ne pas se présenter avec leur antécédent hypomanie, mixte ou maniaque. Consulter un professionnel de santé comportementale si un trouble de la personnalité est présent.

f) Rechercher des comorbidités telles que l'abus de substance et impliquer un addictologue si besoin.

g) Les stratégies de potentialisation (tel que avec le lithium ou par de faibles doses d'hormones thyroïdiennes, référer le patient à un psychiatre pour une possible prescription d'inhibiteurs de la mono amine oxydase). De nombreux patients non répondeurs aux tricycliques sont répondeurs aux inhibiteurs de la mono amine oxydase. L'association d'inhibiteurs de la mono amine oxydase et de tricycliques est rarement utilisée. Des études mesurant la réponse aux inhibiteurs de la mono amine oxydase chez les patients non répondeurs aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine n'ont pas été effectuées.

Les stratégies de potentialisation incluent :

- La combinaison bupropion ou buspirone et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- La combinaison mirtazapine et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- La potentialisation d'un antidépresseur par l'hormone thyroidienne T3 (triiodothyronine)
- La potentialisation stimulante de tricycliques et inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine
- La combinaison tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- La potentialisation du lithium avec un tricyclique (prudence en raison de publications rapportant des cas de syndrome sérotoninergique) ;
- La combinaison antipsychotique atypique et antidépresseur

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations en 2015 indiquent 4 étapes pour les soins primaires :

1ère étape : Échec au traitement et résistance au traitement

Évaluer l'efficacité et les risques de chaque alternative des étapes suivantes de traitement comparativement à la sévérité et aux risques associés à la dépression du sujet, le niveau de résistance au traitement actuel et aux traitements qui ont été essayés antérieurement (recommandation de grade S : standard de bonne pratique).

Vérifier l'adéquation du traitement incluant la non-adhésion à la dose (recommandation de grade S) ; augmenter la dose à la dose thérapeutique recommandée seulement si une dose faible ou marginale a été atteinte (recommandation de grade D) ;

Revoir le diagnostic, en incluant la possibilité d'autres diagnostics médicaux ou psychiatriques qui doivent être également traités et la présence de symptômes suggérant une bipolarité

méconnue, une psychose ou des symptômes atypiques (recommandation de grade S). L'utilisation d'outils de dépistage appropriés (exemple MDQ ou HCL pour la bipolarité) peut être une aide (standard de bonne pratique) ;

Envisager l'existence de facteurs sociaux qui entretiennent la dépression. Si c'est le cas, aider si possible le patient à s'en occuper (standard de bonne pratique) ;

Continuer le traitement par l'antidépresseur à une dose adaptée au moins pendant 4 semaines avant de conclure à l'absence d'efficacité ;

Évaluer après 4 semaines de traitement adéquat :

- s'il y a au moins une quelconque amélioration poursuivre le traitement avec le même antidépresseur pendant 2 à 4 semaines ;
- s'il n'y pas d'amélioration passer à une étape suivante de traitement (recommandation de grade B) ; cependant, chez les patients qui ont eu plusieurs échecs de traitement, envisager des essais plus longs avant de changer de traitement (recommandation de grade D) ;

2ème étape: les options de traitement médicamenteux

Augmenter la dose :

- Les preuves en faveur de l'efficacité d'une augmentation des doses sont limitées, mais elle peut être envisagée au cas par cas spécialement si :
- il y a des effets secondaires minimes (recommandation de grade D) et/ou
- il y a une amélioration sous l'antidépresseur (recommandation de grade D) et/ou
- l'antidépresseur actuel a un possible effet dose-réponse (il y a des preuves modestes pour venlafaxine, escitalopram et les tricycliques) (recommandation de grade C).

Changer d'antidépresseur est à envisager particulièrement si :
- il y a des effets secondaires gênants ou limitant la dose (recommandation de grade D) et/ou-
- il n'y a pas d'amélioration (recommandation de grade D) ;

Changer d'antidépresseur brutalement est généralement préférable sauf s'il y a une interaction médicamenteuse potentielle (recommandation de grade D). Dans ces cas il faut suivre la période de baisse progressive de fenêtre thérapeutique (recommandation de Grade S) :

- changer initialement pour un antidépresseur de la même classe ou un antidépresseur d'une autre classe (recommandation de grade B) :
- envisager un antidépresseur d'une classe différente après plus d'un échec avec une classe spécifique (recommandation de grade D) ;
- envisager venlafaxine après plus d'un échec avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (recommandation de grade B) ;
- en absence d'autres indications envisager préférentiellement les antidépresseurs avec des preuves d'une efficacité légèrement plus élevée (c'est-à-dire clomipramine, venlafaxine (≥150 mg), escitalopram (20mg) ; sertraline, amitriptyline ou mirtazapine (recommandation de grade D).

Augmentation/association :

Envisager d'associer un second médicament particulièrement si :

- il y a une réponse partielle/insuffisante à l'antidépresseur en cours (recommandation de grade D) et ;
- il y a une bonne tolérance à l'antidépresseur en cours (recommandation de grade D) ;
- la modification de l'antidépresseur n'a pas été un succès (recommandation de grade S).

Établir la sécurité de l'association proposée.

Choisir premièrement l'association qui a le meilleur niveau de preuve.

Envisager d'associer à l'antidépresseur :

- quétiapine (recommandation de grade A), aripiprazole (recommandation de grade A) ou lithium (recommandation de grade A) comme des traitements de 1ère ligne ;
- rispéridone (recommandation de grade A), olanzapine (recommandation de grade B), triiodothyronine (recommandation de grade B) ou mirtazapine (recommandation de grade B) comme des traitements de 2ème ligne ;
- savoir que les preuves sont issues principalement d'études dans lesquelles le lithium et la triiodothyronine sont associés aux tricycliques et que les autres médicaments sont associés aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- D'autres médicaments qui peuvent être envisagés d'être associés sont
- bupropion (recommandation de grade B),
- buspirone (recommandation de grade B),
- lamotrigine (recommandation de grade C)
- et tryptophane (recommandation de grade C).

Chez le sujet âgé les preuves sont plus faibles mais globalement environ 50 % des patients répondent à une modification ou une potentialisation La potentialisation avec le lithium a les meilleures preuves (recommandation de grade B). Il y a également des preuves pour venlafaxine et sélégiline (recommandation de grade C).

3ème étape: les options de traitement psychologiques

Envisager d'associer une thérapie cognitive comportementale au traitement antidépresseur en cours (recommandation de grade A).

Envisager d'associer une autre psychothérapie ou un traitement comportemental qui ont une efficacité établie en phase aigüe (recommandation de grade D).

4ème étape : les autres options de traitement

Envisager l'association d'acides gras omega-3 (recommandation de grade B), L-methylfolate (recommandation de grade B) ou d'exercice physique supervisé (recommandation de grade C).

Les recommandations britanniques de l'*UK Medicines Information* (UKMI) (212). Ces recommandations en 2015 indiquent, en ce qui concerne la substitution entre antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et apparentés :

Lors de la substitution d'un antidépresseur, les circonstances individuelles du patient doivent être évaluées en prenant en compte les facteurs suivants :

- l'urgence de la substitution. Chez les patients avec une dépression sévère qui n'ont pas de réponse à un antidépresseur ou en cas d'effet indésirable sévère, il peut être nécessaire de raccourcir le processus de substitution. Avec moins d'urgence une approche plus prudente peut être utilisée ;
- l'état physique du patient. Une prudence est requise chez les sujets âgés et ceux qui ont des comorbidités ;
- la dose actuelle de l'antidépresseur initial et comment il peut être facilement arrêté ;
- la durée du traitement antidépresseur. S'il a été de moins de 6 semaines alors il peut être possible de raccourcir la période de fenêtre thérapeutique ou d'arrêter brutalement le traitement ;
- le risque de syndrome sérotoninergique. Ce risque est plus important chez un patient qui est sous d'autres médicaments qui ont une activité sérotoninergique, par exemple les opioïdes, tramadol, sélégiline, lithium, linezolide et dextrométhorphane ;
- les antécédents de réactions d'interruption ;
- le risque que la procédure de substitution pourra rendre le patient confus et induire des erreurs médicamenteuses ;

Peu d'études ont spécifiquement évalué la meilleure stratégie pour remplacer un antidépresseur par un autre antidépresseur. Les conseils suivants sont basés sur les informations disponibles, les théories et l'expérience clinique. Ils sont destinés à la médecine générale uniquement.

Quelle que soit la stratégie utilisée, les patients doivent être attentivement contrôlés pour les effets indésirables.

En pratique, la substitution entre les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les tricycliques et les antidépresseurs apparentés peut être effectuée par l'une de ces 3 méthodes :

- fenêtre thérapeutique puis substitution,
- chevauchement progressif des deux antidépresseurs ;
- substitution immédiate

Fenêtre thérapeutique progressive puis remplacement :

Établir une fenêtre thérapeutique progressive du 1er antidépresseur sur plusieurs semaines et débuter le 2e antidépresseur soit immédiatement après l'arrêt, ou après une période sans traitement.

La période sans traitement par antidépresseur est dépendante de la demi-vie du 1er antidépresseur. Une règle générale est que la majorité du médicament est éliminée au bout de 5 demi-vies.

Chevauchement progressif :

Il consiste à réduire progressivement la dose du 1er antidépresseur pendant que l'on débute le 2e antidépresseur à une faible dose puis augmenter la dose du 2e antidépresseur lorsque le 1er antidépresseur est arrêté.

Le chevauchement progressif est une option lors de la substitution de certains antidépresseurs :

- il est inutile s'il s'agit d'une substitution pour arrêter la fluoxétine en raison de sa longue démi-vie ;
- clomipramine est un potentiel inhibiteur de la recapture de la sérotonine et un syndrome sérotoninergique est plus susceptible de survenir en cas de sa co-administration avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, venlafaxine ou duloxétine, par conséquent le chevauchement progressif n'est pas recommandé, excepté s'il s'agit d'un spécialiste qui le pratique ;
- clomipramine doit être arrêté avant de débuter un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, venlafaxine ou duloxétine, et vice versa si on fait une substitution pour introduire la clomipramine ;
- en raison de potentielles interactions inter-médicamenteuses graves, le chevauchement progressif avec les tricycliques est déconseillé avec la paroxétine et la fluvoxamine, bien que ce chevauchement peut être fait si nécessaire mais de façon très prudente ;
- comme la fluvoxamine est un potentiel inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 qui est fortement impliqué dans le métabolisme de l'amitriptyline, clomipramine et imipramine, l'usage concomitant peut induire une augmentation des taux de tricycliques ;
- la paroxétine et la fluoxétine sont des inhibiteurs de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 et leur usage concomitant avec clomipramine ou nortriptyline peut induire une augmentation des concentrations de ces tricycliques ;
- lors du chevauchement progressif d'un tricyclique vers un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, réduire progressivement la dose du tricyclique à 25-50 mg/j et débuter l'inhibiteur de recapture de la sérotonine à la dose normale. Arrêter progressivement le tricyclique sur une période des prochains 5 à 7 jours ;
- en cas de chevauchement de venlafaxine vers un inhibiteur de recapture de la sérotonine, réduire la dose de venlafaxine puis débuter l'inhibiteur de recapture de la sérotonine à 50 % de la dose normale, par exemple citalopram 10 mg/j et fluoxétine 10 mg/j.

Le chevauchement doit toujours être effectué avec prudence. Par exemple, un chevauchement entre citalopram et mirtazapine peut être fait sur une semaine (tableau 93 ci-dessous), cependant certains patients peuvent ne pas le tolérer, et pour eux une planification sur 2 semaines ou plus peut être plus appropriée. La vitesse du chevauchement est mieux jugée en contrôlant la tolérance du patient.

Tableau 93. Exemple de chevauchement progressif entre citalopram et mirtazapine selon les recommandations de l'*UK Medicines Information*, 2015 (212).

Substitution	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
De citalopram 40 mg par jour	20 mg / jour	10 mg / jour	5 mg / jour	stop
A mirtazapine	15 m / jour	30 mg / jour	30 mg / jour	45 mg/jour (si besoin)

Substitution immédiate :

Arrêter brutalement le 1er antidépresseur et débuter le 2e antidépresseur à faible dose, soit immédiatement après l'arrêt du 1er antidépresseur, soit après une période sans traitement.

Théoriquement, parce que les demi-vies des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine sont similaires, il doit être possible de substituer un antidépresseur par un autre, avec l'administration du 2e antidépresseur qui améliore l'effet de sevrage du 1er antidépresseur. Exception faite de la fluoxétine qui a une longue demi-vie.

Cette méthode peut être une option si le 1er antidépresseur a été pris pendant moins de 6 semaines ou si des effets indésirables sévères sont apparus sous le 1er antidépresseur. Si cette méthode est choisie, le 2e antidépresseur doit être initié à faible dose puis augmenté progressivement.

Cette méthode est également suggérée pour la transition d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine vers la venlafaxine et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine vers duloxétine.

Un syndrome d'interruption peut survenir avec tous les antidépresseur par conséquent une substitution immédiate peut exposer le patient à un risque de syndrome de sevrage.

Ces recommandations présentent ces tableaux :

Tableau 94. Substitution d'un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, paroxétine, sertraline, fluvoxamine) d'après les recommandations de l'*UK Medicines Information*, 2015 (212)

De 1er antidépresseur	Citalopram, escitalopram Paroxétine, sertraline	Fluvoxamine
Vers 2ème antidépresseur		
Citalopram Escitalopram Paroxétine Sertraline	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le 2e antidépresseur à faible dose le jour suivant Ou Substitution immédiate	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le 2e antidépresseur à faible dose le jour suivant
Fluvoxamine	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le jour suivant, fluvoxamine à faible dose	
Fluoxétine	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le jour suivant fluoxétine 10 mg/j le jour	Arrêter fluvoxamine progressivement et arrêter. Débuter le jour suivant fluoxétine 10 mg/j
Tricycliques sauf Clomipramine	Chevauchement avec une faible dose de tricycliques	Chevauchement prudent avec une faible dose de tricycliques
Clomipramine	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le jour suivant, Clomipramine à faible dose	Arrêter fluvoxamine progressivement puis arrêter. Débuter clomipramine le jour suivant à faible dose
Venlafaxine	Chevauchement prudent, débuter venlafaxine à faible dose (ex: 37,5 mg/j) et augmenter très lentement ou substitution immédiate (prudence si fluoxétine or paroxétine)	Arrêter fluvoxamine progressivement puis arrêter. Débuter venlafaxine le jour suivant à faible dose
Duloxétine	Substitution immédiate en débutant la duloxétine à la dose de 60mg/j bien tolérée	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le 2e antidépresseur à faible dose le jour suivant Ou Substitution immédiate
Mirtazapine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent. Débuter mirtazapine à 15 mg/j
Reboxétine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent
Agomélatine	Chevauchement prudent	Arrêter fluvoxamine progressivement puis arrêter. Débuter agomélatine 7 jours plus tard
Vortioxetine	Chevauchement prudent en débutant vortioxetine à faible dose	Arrêter fluvoxamine progressivement puis arrêter. Débuter vortioxetine le jour suivant à faible dose

* Faire chevaucher clomipramine avec venlafaxine, duloxetine ou un ISRS n'est pas recommendé.
§ La fluoxetine à dose > 20mg peut nécessiter un arrêt progressif, sur 2 semaines, plutôt que brutalement.
La vortioxetine à dose > 10mg devrait être à 10mg en 1 semaine avant d'arrêter.

Tableau 95. Substitution de la fluoxétine ou d'un antidépresseur tricyclique (sauf la clomipramine) d'après les recommandations de l'*UK Medicines Information*, 2015 (212)

De 1er antidépresseur	Fluoxétine 20 mg /jour	Tricycliques sauf clomipramine
Vers 2ème antidépresseur		
Citalopram Escitalopram Paroxétine Sertraline	Arrêt brutal de fluoxétine. L'inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine 4 à 7 jours plus tard et avec une dose égale à 50 % de la dose normale	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le 2e antidépresseur à faible dose le jour suivant
Fluvoxamine	Arrêt brutal de fluoxétine. Débuter 2 semaines plus tard avec une faible dose de fluvoxamine	Chevauchement prudent
Fluoxétine		Réduire de moitié la dose du tricyclique, ajouter fluoxétine puis arrêter le tricyclique lentement
Tricycliques sauf clomipramine	Arrêt brutal de fluoxétine	Chevauchement prudent
Clomipramine	Arrêt brutal de fluoxétine	Chevauchement prudent
Venlafaxine	Arrêt brutal de fluoxétine	Chevauchement prudent, débuter avec venlafaxine 37,5 mg/j
Duloxétine	Arrêt brutal de fluoxétine	Chevauchement prudent, débuter avec duloxétine 30 mg/j et augmenter la dose très lentement
Mirtazapine	Chevauchement prudent avec mirtazapine 15 mg/j	Chevauchement prudent
Reboxétine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent
Agomélatine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent
Vortioxetine	Arrêt brutal de fluoxétine. Débuter vortioxetine 4 à 7 jours plus tard et avec une faible dose.	Réduire la dose de tricyclique de 50 %, débuter vortioxetine, puis arrêter le tricyclique lentement

* Faire chevaucher clomipramine avec venlafaxine, duloxetine ou un ISRS n'est pas recommendé.
§ La fluoxetine à dose > 20mg peut nécessiter un arrêt progressif, sur 2 semaines, plutôt que brutalement.
La vortioxetine à dose > 10mg devrait être à 10mg en 1 semaine avant d'arrêter.

Tableau 96. Substitution de la clomipramine ou de la venlafaxine d'après les recommandations de l'*UK Medicines Information*, 2015 (212)

De 1er antidépresseur	Clomipramine	Venlafaxine
Vers 2e antidépresseur		
Citalopram Escitalopram Paroxétine Sertraline	Diminuer clomipramine progressivement puis arrêter. Débuter l'ISRS le jour suivant et à faible dose	Chevauchement prudent avec faible dose d'ISRS ou Changement immédiat (attention si fluoxetine or paroxetine)
Fluvoxamine	Diminuer clomipramine progressivement puis arrêter. Débuter fluvoxaminele jour suivant et à faible dose	Diminuer progressivement puis arrêter – débuter fluvoxamine à faible dose
Fluoxetine	Diminuer clomipramine progressivement puis arrêter. Débuter fluvoxaminele jour suivant et à faible dose	Diminuer progressivement puis arrêter – débuter fluoxetine 10mg / j le jour suivant
Tricycliques sauf clomipramine	Chevauchement prudent	Chevauchement avec une très faible dose de tricyclique Ex. : amitriptyline à 25mg/j
Clomipramine		Diminuer progressivement puis arrêter – débuter clomipramine à faible dose le jour suivant
Venlafaxine	Diminuer clomipramine progressivement puis arrêter. Débuter clomipramine le jour suivant et à faible dose	
Duloxetine	Diminuer clomipramine progressivement puis arrêter. Débuter duloxetine le jour suivant et à faible dose	Diminuer progressivement avec une faible dose de duloxetine ex. : 30mg/j ou changement immédiat en débutant duloxetine 60mg/j si bien toléré
Mirtazipine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent
Reboxetine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent
Agomélatine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent
Vortioxetine	Diminuer clomipramine progressivement puis arrêter. Débuter vortioxetine le jour suivant et à faible dose	Chevauchement prudent en debutant vortioxetine à faible dose

* Faire chevaucher clomipramine avec venlafaxine, duloxetine ou un ISRS n'est pas recommendé.
§ La fluoxetine à dose > 20mg peut nécessiter un arrêt progressif, sur 2 semaines, plutôt que brutalement.
La vortioxetine à dose > 10mg devrait être à 10mg en 1 semaine avant d'arrêter.

Tableau 97. Substitution de la duloxétine ou de la mirtazapine d'après les recommandations de l'*UK Medicines Information*, 2015 (212)

De 1er antidépresseur	Duloxétine	Mirtazipine
Vers 2e antidépresseur		
Citalopram Escitalopram Paroxetine Sertraline	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le 2ème antidépresseur à faible dose le jour suivant ou Substitution immédiate	Chevauchement prudent
Fluvoxamine	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le le jour suivant, fluvoxamine à faible dose	Chevauchement prudent
Fluoxetine	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le jour suivant fluoxetine 10 mg/j le jour	Chevauchement prudent
Tricycliques sauf clomipramine	Chevauchement avec une faible dose de tricyclique	Chevauchement prudent
Clomipramine	Baisse progressive puis arrêt. Débuter le le jour suivant, Clomipramine à faible dose	Chevauchement prudent
Venlafaxine	Chevauchement prudent, débuter venlafaxine à faible dose (ex: e.g. 37.5mg daily) et augmenter très lentement ou Changement immédiat (attention si fluoxetine or paroxetine)	Chevauchement prudent
Duloxétine		Chevauchement prudent
Mirtazipine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent
Reboxetine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent
Agomélatine	Chevauchement prudent	Chevauchement prudent
Vortioxetine	Chevauchement prudent en débutant vortioxetine à faible dose	Chevauchement prudent

* Faire chevaucher clomipramine avec venlafaxine, duloxetine ou un ISRS n'est pas recommendé.
§ La fluoxetine à dose > 20mg peut nécessiter un arrêt progressif, sur 2 semaines, plutôt que brutalement.
La vortioxetine à dose > 10mg devrait être à 10mg en 1 semaine avant d'arrêter.

Tableau 98. Substitution de l'agomélatine ou de la vortioxétine d'après les recommandations de l'*UK Medicines Information*, 2015 (212)

De 1er antidépresseur	Agomélatine	Vortioxétine
Vers 2e antidépresseur		
Citalopram Escitalopram Paroxetine Sertraline	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter l'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine le jour suivant	Chevauchement prudent en débutant l'inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine à faible dose
Fluvoxamine	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter fluvoxamine le jour suivant	Arrêter vortioxetine brutalement. Débuter le jour suivant fluvoxamine à faible dose
Fluoxetine	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter fluoxetine le jour suivant	Arrêter vortioxetine brutalement. Débuter le jour suivant fluoxetine 10 mg/j
Tricycliques sauf clomipramine	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter vortioxetine le jour suivant	Chevauchement prudent avec une faible dose de tricyclique
Clomipramine	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter clomipramine le jour suivant	Arrêter vortioxetine brutalement. Débuter le jour suivant clomipramine à faible dose
Venlafaxine	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter venlafaxine le jour suivant	Chevauchement prudent avec une faible dose de venlafaxine (exemple 37,5 mg/j)
Duloxétine	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter dulooxetine le jour suivant	Chevauchement prudent avec une faible dose de duloxetine
Mirtazipine	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter mirtazipine le jour suivant	Chevauchement prudent
Reboxetine	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter reboxetine le jour suivant	Chevauchement prudent
Agomélatine		Chevauchement prudent
Vortioxétine	Arrêt brutal d'agomélatine. Débuter vortioxetine le jour suivant	

* Faire chevaucher clomipramine avec venlafaxine, duloxetine ou un ISRS n'est pas recommendé.
§ La fluoxetine à dose > 20mg peut nécessiter un arrêt progressif, sur 2 semaines, plutôt que brutalement.
La vortioxetine à dose > 10mg devrait être à 10mg en 1 semaine avant d'arrêter.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (128). Ces recommandations en 2014 indiquent :

S'il n'y a pas d'amélioration après 4 semaines; vérifiez que le médicament est pris selon la prescription.

S'il y a une amélioration en 4 semaines, poursuivre le traitement pour 4 semaines supplémentaires.

Envisager de changer d'antidépresseurs si :

- la réponse est inadéquate ;
- il y a des effets indésirables ;
- la personne préfère changer de traitement.

Si la réponse est absente ou minimale après 4 semaines de traitement avec une posologie thérapeutique :

- accroître le soutien ;
- envisager d'augmenter la posologie s'il n'y a pas d'effet secondaire significatif ;
- changer d'antidépresseur ;
- savoir que l'absence d'une amélioration significative après 2-4 semaines réduit la probabilité d'une éventuelle réponse durable

Particulièrement pour ceux qui ont une amélioration minimale ou ont eu des effets secondaires significatifs, envisager une stratégie d'augmentation de l'antidépresseur avec :

- une psychothérapie ciblée sur la dépression ;
- d'autres médicaments tel qu'un autre antidépresseur non IMAO ; du lithium ; un anti-psychotique de seconde génération

Si les interventions initiales génèrent une réponse inadéquate, les facteurs suivants doivent influencer le choix du prochain traitement proposé :

- la durée de l'épisode actuel et l'évolution des symptômes ;
- l'évolution des épisodes antérieurs de la maladie et les réponses antérieures au traitement
- la probabilité de l'adhésion et les possibles effets indésirables ;
- la préférence personnelle ;
- l'évolution et le traitement de toute autre problème de santé physique

Envisager de traiter avec :

- une électroconvulsivothérapie qui reste le traitement le plus efficace pour une dépression réfractaire au traitement ;
- un inhibiteur non sélectif de la mono amine oxydase pour les patients capable d'adhérer à des restrictions alimentaires et médicamenteuses

Pour les dépressions réfractaires à la psychothérapie, envisager :

- d'augmenter l'intensité de la thérapie médicamenteuse ;
- de changer de type de thérapie médicamenteuse.

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (129). Ces recommandations en 2014 indiquent pour les dépressions sévères et complexes :

<u>Modification du traitement antidépresseur</u>

Premièrement envisager :

- un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine différent ou ;
- un tricyclique qui a une faible cardiotoxicité en overdose (exemple : lofépramine) ;
- un antidépresseur de nouvelle génération mieux toléré.

Deuxièmement envisager un antidépresseur d'une autre classe qui peut être moins bien toléré tel que :

- la venlafaxine ;
- un antidépresseur tricyclique ;
- un inhibiteur non reversible de la mono amine oxydase.

Soyez attentif lors de la modification :

- de la fluoxétine vers un autre antidépresseur ;
- de la fluoxétine ou paroxétine vers un tricyclique (utiliser une posologie initiale plus faible) ;
- vers un nouveau antidépresseur sérotoninergique ou un inhibiteur de la mono amine oxydase en raison du risque de syndrome sérotoninergique ;
- d’un inhibiteur de la monoamine oxydase (une fenêtre thérapeutique de 2 semaines est requise).

Stratégie de potentialisation du traitement antidépresseur

L**es recommandations nord américaines de l’*Institute for Clinical Systems Improvement*** (ICSI) (55). Ces recommandations en 2013 indiquent :

Si la rémission n’est pas obtenue lors de la réévaluation à 6 semaines, envisager :

- une réévaluation du diagnostic ;
- la possibilité d’une bipolarité. Les patients bipolaires requièrent une approche thérapeutique différente et peuvent ne pas se présenter avec leur histoire hypomaniaque, mixte ou maniaque ;
- chercher des comorbidités telles que l’abus de substance et impliquer un addictologue si besoin ;
- évaluer si l’engagement du patient/de sa famille et l’adhésion au traitement sont adéquats ;
- la substitution de l’antidépresseur par un autre antidépresseur ;
- envisager une autre stratégie de traitement.

Une stratégie de potentialisation peut être envisagée en cas de réponse partielle.

L’association d’antidépresseurs (lorsque chacun a un mécanisme d’action différent) ont été montrées comme des options de traitement chez ceux qui n’arrivaient pas à avoir une rémission ;

La stratégie de potentialisation doit être envisagée pour les patients qui ont une réponse partielle, alors que la stratégie d’association de médicaments antidépresseurs est une option pour ceux qui n’arrivent pas à arriver à une rémission ;

Si le patient ne répond pas à un traitement intensif ambulatoire, une hospitalisation partielle ou complète doit être envisagée, notamment lorsqu’il y a des préoccupations concernant la sécurité du patient ;

Référer le patient à un psychiatre pour un possible traitement par inhibiteur de la mono amine oxydase ou par électroconvulsivothérapie ;

De nombreux patients qui ne sont pas répondeurs aux tricycliques répondent aux IMAO. Rarement l’association tricyclique IMAO est utilisée. Cette association doit être réalisée avec une extrême prudence. Les études évaluant la réponse aux IMAO chez des patients non répondeurs aux ISRS n’ont pas été réalisées.

Les modalités d’association ou de modification du traitement :

Une modification du traitement dans le sens d’un médicament antidépresseur vers une psychothérapie ou *vice versa* semble utile pour les patients non répondeurs au traitement initial (faible niveau de preuve).

S’il y a une réduction de moins de 25 % des symptômes après 6 semaines d’une posologie thérapeutique (c’est à dire une réponse partielle positive au traitement), associer, modifier le médicament antidépresseur pour une autre modalité de traitement.

Il y a une réponse médicamenteuse partielle et que les effets secondaires ne sont pas significatifs, augmenter la posologie.

Dans le cadre de l’évaluation, utiliser des outils standardisés pour juger de l’évolution.

La stratégie de potentialisation (d’augmentation) :

La stratégie de potentialisation est utilisée dans les situations pour lesquelles le patient est soit résistant au traitement, soit à une réponse partielle au traitement. C'est le bon moment pour consulter ou référer le patient à un psychiatre.

Les méthodes de potentialisation incluent :

- l'association bupropion ou buspirone-Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
- l'association mirtazapine-inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
- la potentialisation des antidépresseurs par la triiodothyronine ;
- l'association à un antidépresseur tricyclique ;
- la potentialisation stimulante de tricyclique (TCA)- inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS.

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15). Ces recommandations en 2012 indiquent :

Tableau 99. Conduite à tenir en cas de non réponse ou de réponse incomplète au premier antidépresseur selon l'Institut national de santé publique du Québec, 2012 (15)

1re intention	Passage à un médicament plus efficace, selon les données probantes	Escitalopram (niveau 1) Sertraline (niveau 1) Venlafaxine (niveau 1) Duloxétine (niveau 2) Mirtazapine (niveau 2)
	Ajout d'un médicament	Aripiprazole (niveau 1) Lithium (niveau 1) Olanzapine (niveau 1) Rispéridone (niveau 2)
2e intention	Ajout d'un médicament	Bupropion (niveau 2) Mirtazapine (niveau 2) Quétiapine (niveau 2) Triiodothyronine (niveau 2)
	Passage à un médicament plus efficace, selon les données probantes, mais ayant des effets indésirables qui en restreignent l'utilisation	Amitriptyline (niveau 2) Clomipramine (niveau 2) IMAO (niveau 2)
3e intention	Ajout d'un médicament	Buspirone (niveau 2) Modafinil (niveau 2)

Tableau 100. Algorithme simplifié de prise en charge en cas d'amélioration limitée avec l'antidépresseur de première intention selon l'Institut national de santé publique du Québec, 2012 (15)

1ère étape : Optimiser la dose, reconsidérer le diagnostic (exclure la dépression bipolaire), évaluer l'adhésion au traitement, ainsi que le degré de réponse et le fardeau des effets indésirables
2ème étape : en cas d'amélioration minime ou nulle, passer à un autre antidépresseur de première intention plus efficace, selon les données probantes, ou dont le profil d'effets indésirables est différent.
3ème étape : Si le patient va mieux, sans toutefois se porter parfaitement bien, et qu'il tolère bien son médicament, ajouter un agent en tenant compte de l'efficacité, des effets indésirables et de symptômes résiduels.
4ème étape : En cas de réponse incomplète au deuxième antidépresseur ou au traitement d'appoint, envisager le recours à des stratégies applicables à la dépression réfractaire (par exemple, l'ajout d'un autre agent, le passage à un autre antidépresseur de première intention plus efficace, selon les données probantes, ou à un antidépresseur de deuxième ou de troisième intention)
5ème étape : Une fois la rémission complète bien installée, poursuivre le traitement antidépresseur pendant au moins 6 à 9 mois, puis y mettre fin graduellement. En cas de risque élevé (par exemple, dépression difficile à traiter, âge avancé), traiter pendant au moins deux ans.
Remarque : à n'importe quelle étape, on peut ajouter un traitement non pharmacologique étayé par des données probantes (par exemple, Thérapie cognitivo comportementales, exercices, luminothérapie)

Les recommandations nord américaines du *Kaiser Permanente* (KP) (115). Ces recommandations en 2012 indiquent pour les patients ave une dépression caractérisée et qui n'ont pas une rémission après un traitement de 1ère ligne :

Il est recommandé d'évaluer l'adhésion au traitement

Il est recommandé que les options de traitement incluent :

- l'association d'antidépresseurs et de psychothérapie (recommandation basée sur des preuves) ;
- l'augmentation de la dose de l'antidépresseur initial (consensus d'expert) ;
- la modification de l'antidépresseur par un autre antidépresseur de même classe thérapeutique (consensus d'expert) ;
- l'arrêt d'une psychothérapie pour initier un antidépresseur ou d'un antidépresseur pour initier une psychothérapie (consensus d'experts) ;
- l'association de médicaments (en contrôlant pour la toxicité, les effets secondaires et les interactions médicamenteuses) d'un Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et un tricyclique à faible dose ou le bupropion, ou la buspirone, ou mirtazapine, ou le lithium ou la triiodothyronine (hormone thyroidienne T3) (consensus d'expert pour toutes ces associations).

Le Groupe de travail n'émet pas de recommandation pour ou contre la prescription de folates ou de inositol chez les patients dont les symptômes de dépression caractérisée ne sont pas remis après une adhésion au traitement de 1ère ligne (niveau de preuve I)

Le groupe de travail émet une recommandation contre une stratégie de potentialisation avec pindolol pour les patients ayant une dépression caractérisée qui n'ont pas de rémission de leurs symptômes après un traitement de 1ère ligne (basée sur des preuves).

Les recommandations du *Singapore Ministry of Health* (SMoH) (88). Ces recommandations en 2011 indiquent :

En cas de réponse partielle ou de non réponse, les options de traitement sont : augmenter les doses, stratégie de modification de l'antidépresseur, stratégie d'augmentation, l'arrêt de l'antidépresseur.

Augmentation de la dose de l'antidépresseur

Augmenter la dose en utilisant une dose plus élevée d'antidépresseur peut aider les patients qui ont une réponse partielle et quand uniquement des doses faibles ou modestes ont été essayées. Le patient doit être attentivement évalué pour les effets secondaires lors de cette augmentation de dose (recommandation de grade B, niveau 2++).

La stratégie de substitution

Comme stratégie initiale, la substitution est préférable à la stratégie « d'augmentation » et conforme au principe général que les associations médicamenteuses ne devraient pas être utilisées lorsqu'une monothérapie est suffisante (Recommandation de Grade B, niveau 2++).

La substitution dans la même classe thérapeutique (par exemple un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine pour un autre) ou vers une autre classe thérapeutique peut être faite car il est estimé que ces deux types de substitution sont bénéfiques (recommandation de Grade A, niveau 1++).

Tableau 101. Modification d'un traitement antidépresseur pour un autre selon le *Singapore Ministry of Health,* 2011 (88)

De	Vers	Recommandation
IMAO moclobémide	Autre médicament Autre médicament	Sevrer et attendre 2 semaines Sevrer et attendre 24 heures
	IMAO Moclobémide Autre tricyclique Reboxétine Trazodone et ISRS Venlafaxine Mirtazapine Duloxétine	Sevrer et attendre 1 semaine Sevrer et attendre 24 heures
		Sevrer et attendre 1 à 2 semaines de chevauchement prudent avec une faible dose de TCA (baisse progressive de x en même temps qu'augmentation progressive de TCA) Sevrer et débuter la venlafaxine 37,5 mg le soir Sevrer et débuter la mirtazapine prudemment une substitution sans chevauchement est possible, débuter duloxétine à 60 mg/j Sevrer et débuter à autre ISRS
Fluoxétine		
Venlafaxine	IMAO Moclobémide TCA Reboxétine ISRS Trazodone Mirtazapine Duloxétine	Sevrer et attendre 1 semaine

Les recommandations nord américaines de l'*American Psychiatric Association* (APA) (4).
Ces recommandations en 2010 indiquent :

Pour les patients qui n'ont pas répondu complètement au traitement, la phase de traitement aiguë ne doit pas être conclue de façon prématurée (recommandation de grade I),–car une réponse incomplète au traitement est souvent associée avec une évolution fonctionnelle mauvaise.

Si une amélioration des symptômes n'est pas observée au moins dans les 4 à 8 semaines du début de traitement :

- le diagnostic et les effets secondaires doivent être évalués ;
- les comorbidités et les facteurs psychosociaux doivent être revus ;
- et le plan du traitement ajusté (recommandation de grade I).

Il est également important d'évaluer la qualité de l'alliance thérapeutique et de l'adhésion au traitement (recommandation de grade I).

Pour les patients qui reçoivent une psychothérapie, les facteurs supplémentaires à évaluer incluent la fréquence des sessions et si l'approche spécifique de la psychothérapie est abordée de manière adéquate avec les besoins du patient (recommandation de grade I).

Si des médicaments sont prescrits, le psychiatre doit déterminer si des facteurs pharmacocinétiques (recommandation de grade I) ou pharmacodynamiques (recommandation de grade III) suggèrent la nécessité d'un ajustement de la dose.

Avec les tricycliques, une concentration sanguine du médicament peut aider à déterminer si un ajustement de la dose est requis (recommandation de grade I).

Après un traitement supplémentaire de 4 à 8 semaines, si le patient continue d'avoir une amélioration minimale ou n'a pas d'amélioration, le psychiatre doit effectuer une autre revue des facteurs contributifs possibles et faire les modifications supplémentaires dans le plan du traitement (recommandation de grade I). Une consultation doit être également envisagée. (Recommandation de grade II).

Différentes stratégies sont disponibles lorsqu'une modification du plan de traitement semble nécessaire.

Pour les patients traités avec un antidépresseur, optimiser la dose du médicament est une 1ère étape raisonnable si la charge des effets indésirable est tolérable et que la limite supérieure de la dose n'a pas été atteinte (recommandation de grade II).

Particulièrement pour ceux qui ont une amélioration minimale ou des effets indésirables significatifs, d'autres options incluant :

- la potentialisation de l'antidépresseur avec une psychothérapie ciblant la dépression (recommandation de grade I) ou d'autres médicaments (recommandation de grade II) ;
- ou la modification de l'antidépresseur pour un autre antidépresseur non-inhibiteur de la mono amine oxydase (recommandation de grade I).

Les patients peuvent changer d'antidépresseur pour un antidépresseur de la même classe pharmacologique (exemple dans la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ou d'une classe vers une autre (exemple : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine vers un tricyclique) (recommandation de grade II).

Pour les patients qui n'ont pas répondu à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, un essai d'un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline peut être utile (recommandation de grade II).

La potentialisation des médicaments antidépresseurs peut utiliser un autre antidépresseur non-inhibiteur de la mono amine oxydase (recommandation de grade II), généralement d'une classe pharmacologique différente ou d'un médicament non antidépresseur tel que le lithium

(recommandation de grade II), les hormones thyroïdiennes (recommandation de garde II) ou un antipsychotique de 2ème génération (recommandation de grade II).

Des stratégies supplémentaires avec un niveau de preuve plus faible de leur efficacité incluent :

- la potentialisation en utilisant un anticonvulsivant (recommandation de grade III) ;
- les acides gras omégas 3 (recommandation de grade III) ;
- les folates (recommandation de grade III) ;
- ou un médicament psychostimulant (recommandation de grade III) incluant le modafinil (recommandation de grade III).

Si l'anxiété ou l'insomnie sont des caractéristiques proéminentes, l'on peut envisager un médicament anxiolytique et sédatifs-hypnotiques (recommandation de grade III), incluant :

- buspirone ;
- benzodiazépines et hypnotique agoniste sélectif du l'acide Gama aminobutyrique (GABA) (exemple : zolpidem, zopiclone).

Pour les patients dont les symptômes n'ont pas répondu de façon adéquate au traitement, l'électroconvulsivothérapie reste le type de traitement le plus efficace et doit être envisagé (recommandation de grade I).

Chez les patients capables d'adhérer à des restrictions alimentaires et médicamenteuses, une option supplémentaire est de modifier l'antidépresseur par un antidépresseur non sélectif de la mono amine oxydase (recommandation de grade II) après avoir laissé suffisamment de temps entre les médicaments pour éviter des interactions délétères (recommandation de grade I).

La sélégiline par voie transdermique, est un inhibiteur relatif sélectif de la mono amine oxydase B qui a peu de restrictions alimentaires et médicamenteuses, ou la stimulation magnétique transcranienne peuvent également être envisagée (recommandation de grade II).

Pour les patients traités avec une psychothérapie, il doit être envisagé d'augmenter la fréquence du traitement ou de changer le type de thérapie (recommandation de grade II).

Si la psychothérapie est utilisée seule, le besoin éventuel d'ajouter un antidépresseur ou de la remplacer par un antidépresseur doit être évalué [I].

Les patients qui ont un antécédent de mauvaise compliance ou qui ont présenté une réponse thérapeutique incomplète à un essai de traitement approprié par un antidépresseur prescrit en monothérapie peuvent bénéficier d'un traitement par antidépresseur associé à une psychothérapie centrée sur la dépression [II].

Le médecin doit envisager une modification de traitement des patients qui n'ont pas une réponse complète à un traitement adéquat à la phase aigüe après un temps suffisamment long, généralement 4 à 8 semaines.

Après une modification du traitement, le patient doit continuer à être étroitement surveillé. S'il n'y a pas au moins une amélioration modérée de la symptomatologie dépressive majeure après 4 à 8 semaines supplémentaires, le médecin doit mener une autre réévaluation approfondie.

Cette réévaluation doit inclure les éléments suivants :

- vérification du diagnostic du patient et de son adhésion,
- détecter et aborder les facteurs cliniques qui peuvent empêcher l'amélioration tel que la présence de comorbidité générales ou psychiatriques (exemple : l'abus de l'alcool ou de substances), évaluation des potentielles interactions inter-médicamenteuses.

Tableau 102. Evaluation de la tolérance au traitement et de l'adéquation de la réponse selon l'*American Psychiatric Association*, 2010 (4)

	Non réponse ou réponse partielle
Semaines initiales	Evaluer l'adhésion. *Si la sévérité de l'état clinique le justifie et* que la tolérance du traitement est bonne, envisager d'augmenter la dose du médicament ou l'intensité de la psychothérapie, particulièrement en cas de non-réponse. Si les symptômes sont sévères ou mettent en jeu le pronostic vital, envisager l'électro convulsivothérapie
À 4 – 8 semaines	Chez les patients traités par un médicament antidépresseur, envisager de : augmenter la dose (si le médicament est bien toléré), changer de médicament antidépresseur remplacer le médicament ou l'associer à une psychothérapie. L'augmentation thérapeutique ou l'électroconvulsivothérapie peut également être envisagés. En cas de réponse insuffisante à une psychothérapie : Envisager de modifier l'intensité ou le type de psychothérapie et/ou ajouter ou changer de médication (traduire)
Tout le long du traitement	Chez les patients qui ont des effets secondaires significatifs avec un traitement antidépresseur, envisager de changer pour un antidépresseur différent, de réduire la dose ou de traiter les effets secondaires. Envisager également de changer de traitement pour une psychothérapie ou une électroconvulsivothérapie. Si l'essai de deux médicaments de la même classe d'antidépresseur ont été inefficaces envisager de changer de traitement pour un antidépresseur d'une classe différente. Pour les patients qui ont des difficultés pour tolérer la psychothérapie, envisager de modifier l'intensité ou le type de psychothérapie et/ou de modifier le traitement pour un médicament.

Ces recommandations fournissent des précisions pour les différentes actions d'optimisation du traitement initial, modification pour un autre traitement et pour l'augmentation la potentialisation du traitement.

<u>Optimisation du traitement initial</u>

Les décisions concernant la pharmacothérapie impliquer un équilibre entre l'efficacité, les effets secondaires et l'adhésion au traitement.

L'augmentation des doses et la gestion des effets secondaires sont des points critiques de décision dans le but d'éviter un arrêt prématuré du traitement antidépresseur choisi et pour optimiser la durée du traitement antidépresseur.

En raison de différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques interindividuelles, des patients peuvent avoir besoin de doses plus élevées que celles approuvées par la *Food and Drugs Administration* pour atteindre une concentration sanguine adéquate du médicament et avoir des bénéfices thérapeutiques.

Les patients qui ont ces doses plus élevées doivent être contrôlés pour une augmentation de la sévérité des effets secondaires, l'augmentation des doses ne doit être envisagée que chez les patients qui n'ont pas d'effets indésirables lorsqu'ils prenaient le médicament.

Des contacts fréquents d'effets secondaires significatifs ou intolérables.

Des contacts fréquents de suivi (face à face ou par téléphone) peuvent être nécessaires pour suivre les symptômes, les effets secondaires et l'adhésion du patient dans le but de personnaliser le traitement aux besoins cliniques spécifiques du patient.

Lorsqu'ils sont disponibles et ont une signification clinique, les valeurs thérapeutiques de taux sanguins des médicaments antidépresseurs sont utiles pour optimiser le schéma posologique des médicaments.

Des différences interindividuelles dans le délai de réponse au traitement et la tolérance des traitements sont communes.

Chez les patients qui ont une réponse partielle au traitement, particulièrement ceux qui ont des troubles de la personnalité et des facteurs de stress psychologiques importants, prolonger l'essai du traitement antidépresseur (par exemple 4 à 8 semaines) peut permettre jusqu'à 1/3 des patients de répondre plus complètement au traitement.

Chez les patients qui ont une psychothérapie, les principes similaires s'appliquent dans les termes de contrôle et d'ajustement du traitement dans le contexte de non réponse ou de difficultés de tolérance de la psychothérapie.

Les facteurs qui doivent être considérés incluent

- la fréquence des séances, le type de psychothérapie utilisée ;
- la qualité de l'alliance thérapeutique ;
- et le possible besoin d'une pharmacothérapie au lieu d'une psychothérapie.

Alors que l'augmentation des séances de psychothérapie est une approche raisonnable pour la non-réponse, cette approche est basée sur la sagesse clinique et n'a pas été systématiquement étudiée.

Modification pour un autre traitement

Changer l'antidépresseur pour un antidépresseur non-IMAO est une stratégie commune pour les patients qui ont une dépression caractérisée résistante au traitement, particulièrement ceux qui n'ont pas eu au moins une réponse partielle au traitement initial.

Bien qu'il n'y a pas de caractéristiques des patients qui prédisent quel médicament choisir, les résultats de l'étude STAR*D suggèrent que changer l'antidépresseur initial pour un antidépresseur de 2ème ligne permet un taux de rémission additionnel de 25 %, et que d'autres modifications sont associées à la poursuite de la rémission, quoique à des taux plus faibles (environ 13-14 %).

Le traitement peut être modifié dans le sens d'un antidépresseur non-IAMO vers un antidépresseur non-IMAO de la même classe pharmacologique (par exemple : un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine vers un autre inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) ou vers un antidépresseur d'une autre classe (exemple : un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine vers un tricyclique).

Modifier le traitement pour changer de psychothérapie ciblée sur la dépression ou l'associer doit également être envisagé pour les patients qui ont une dépression caractérisée et qui n'ont pas une réponse complète au traitement.

D'autres stratégies ou patient qui ne répondent pas de façon adéquate à la pharmacothérapie incluent de changer pour un IMAO après un délai suffisant pour éviter des interactions médicamenteuses.

La stimulation magnétique transcranienne peut également être une option, puisqu'elle semble être sans danger et bien tolérée. En plus, il a été montré de bénéfices allant de faible à modéré dans la majorité des essais cliniques et dans une métaanalyse récente.

Les recommandations allemandes de Härter *et al.* (93). Ces recommandations indiquent en 2010 :

S'il n'y a pas de réponse positive (dans le sens de l'évolution attendue) dans 3 à 4 semaines après l'initiation d'un traitement aigu, le traitement qui n'a pas permis de résultats ne doit pas être poursuivi sans être modifié (niveau de preuve 0, force de la preuve I a).

Dans les cas de non réponse à un traitement pharmacologique, 5 stratégies sont disponibles en principe :

- doser la concentration sérique et adapter en conséquence la dose (monitorage thérapeutique)
- augmenter la dose ;
- potentialiser en associant un autre médicament ;
- changer d'antidépresseur et/ou associer avec un autre médicament.

Pour plusieurs antidépresseurs, augmenter par étapes la dose et une mesure utile en cas de non-réponse, toujours en accord avec les instructions du laboratoire fabricant. Cela n'est pas le cas pour les ISRS (niveau de preuve 0, force des preuves III).

Les médecins expérimentés doivent envisager une tentative de potentialisation (augmentation) avec le lithium chez les patients dont la dépression reste sans réponse aux antidépresseurs (niveau de preuve B, force de preuve Ia).

Les patients qui ont une bonne réponse à la potentialisation avec le lithium doivent rester sous ce traitement médicamenteux au moins pendant 6 mois (niveau de preuve B, force de preuve Ia-Ib). Si un patient n'a pas d'effet après 2 à 4 semaines après qu'une concentration efficace de lithium ait été atteinte, alors le lithium doit être arrêté (avis d'experts, force de preuve IIb).

Changer d'antidépresseur n'est pas l'option de 1er choix dans le traitement des non-répondeurs. Chaque modification doit être attentivement pesée (niveau de preuve B, force de la preuve Ib).

Pour les patients qui n'ont pas répondu à un antidépresseur en monothérapie, la seule combinaison de traitement recommandée est la miansérine (même s'il faut garder à l'esprit le risque d'agranulocytose) ou la mirtazapine avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un tricyclique.

Après 3 à 4 semaines de non succès, une pharmacothérapie conforme aux recommandations, l'approche thérapeutique doit être envisagée à nouveau (après 6 semaines chez le sujet âgé)

Après 6 semaines de traitement sans succès par un médecin généraliste, adresser le patient au spécialiste

Après 3 mois de psychothérapie sans succès, on doit envisager d'adresser le patient. Réexaminer les patients qui ont été traités comme des patients hospitalisés pour des comportements suicidaires après un maximum de 1 semaine (un contact direct doit être nécessaire si le patient ne prend pas en compte les rendez-vous)

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2). Ces recommandations en 2009 indiquent :

Lorsqu'on revoit le traitement médicamenteux d'une personne avec une dépression dont les symptômes n'ont pas répondu de façon adéquate au traitement initial pharmacologique :

- vérifier l'adhésion et les effets secondaires du traitement initial ;
- augmenter la fréquence des rendez-vous en utilisant pour évaluer l'évolution, une mesure valide de l'évolution ;
- savoir que l'usage d'un seul antidépresseur plutôt que l'association de médicaments ou la stratégie de potentialisation est habituellement associée à un fardeau plus faible d'effets secondaires ;
- envisager la réintroduction de traitements antérieurs, pour lesquels la prise ou l'adhésion a été inadéquate, incluant l'augmentation de la dose ;
- envisager la modification d'un antidépresseur par un autre antidépresseur.

<u>Substitution</u>

Lors de la substitution par un autre antidépresseur, savoir que les arguments pour un relatif avantage d'une modification soit dans la même classe thérapeutique, soit vers une autre classe thérapeutique sont faibles.

Envisager la substitution vers un autre Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un antidépresseur de nouvelle génération qui est mieux toléré ; ultérieurement un antidépresseur d'une classe pharmacologique différente qui peut être moins bien toléré, par exemple la venlafaxine, un tricyclique ou un inhibiteur de la monoamine oxydase.

Ne pas faire de changement ou débuter par le dosulépine parce que des preuves sont en faveur du fait que sa tolérance comparée aux autres antidépresseurs est atténuée par une augmentation du risque cardiaque et de la toxicité en cas d'overdose.

Lors du remplacement par un autre antidépresseur, qui normalement peut être obtenu en une semaine lorsqu'il s'agit d'un remplacement de médicaments qui ont une demi-vie courte, considérer le potentiel pour des interactions dans la détermination du choix du nouveau médicament et la nature et la durée de la transition. Soyez particulièrement vigilant lors de la substitution :

- de la fluoxétine à d'autres antidépresseurs, parce que la fluoxétine a une longue demi-vie (environ 1 semaine) ;
- de la fluoxétine ou la paroxétine à un tricyclique parce que tous ces médicaments inhibent le métabolisme des TCA ; une dose plus faible de TCA sera nécessaire, particulièrement lors de la substitution à partir de la fluoxétine ne raison de sa longue demi-vie ;
- vers un nouveau médicament sérotoninergique ou un Inhibiteur de le Mono Amine Oxydase, en raison du risque de syndrome sérotoninergique ;
- d'un Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase non réversible : une période de *wash-out* de 2 semaines est requise (un autre antidépresseur ne doit pas être prescrit en routine durant cette période).

<u>Association et potentialisation</u>

Lors de l'association de médicaments (qui doit normalement être débutée en soins primaires en consultation avec un psychiatre consultant) :

- sélectionner des médicaments qui sont connus pour leur sécurité lorsqu'ils sont utilisés ensemble ;
- savoir que cela occasionne habituellement une augmentation du fardeau des effets secondaires ;
- discuter du rationnel de chaque association avec le patient déprimé, suivre les recommandations si un médicament hors AMM est prescrit, et assurer une surveillance attentive pour les effets secondaires ;
- soyez familier avec les preuves en soins primaires et envisager d'obtenir un second avis lorsque l'on utilise des associations inhabituelles, ou que les preuves de l'efficacité d'une stratégie choisie est limitée ou que le rapport bénéfice/risque n'est pas clair.
- documenter le rationnel de l'association choisie.

Si la personne déprimée est informée de cela, préparée à tolérer l'augmentation du fardeau des effets secondaires, envisager l'association ou la potentialisation d'un antidépresseur avec :

- le lithium ;
- un antipsychotique tel que aripiprazole, olanzapine, quétiapine ou rispéridone ou ;
- un autre antidépresseur tel que mirtazapine ou miansérine.

Lors de la prescription de lithium :

- contrôler la fonction rénale et thyroidienne avant le traitement et tous les 6 mois durant le traitement (plus souvent si il y a une altération de la fonction rénale) ;
- envisager un contrôle de l'électrocardiogramme chez les patients déprimés qui sont à risque élevé d'affection cardiovasculaire ;
- contrôler le taux sérique de lithium 1 semaine après l'initiation et à chaque modification de dose jusqu'à une dose stable, puis tous les 3 mois.

Lors de la prescription d'un antipsychotique : contrôler le poids, les taux de glucose et de lipides et les effets secondaires (par exemple les effets secondaires extrapyramidaux et les effets secondaires liés à la prolactine avec la rispéridone).

Les stratégies suivantes ne doivent pas être utilisées en routine :

- la potentialisation d'un antidépresseur avec une benzodiazépine pendant plus de 2 semaines, en raison du risque de dépendance ;
- la potentialisation d'un antidépresseur avec buspirone, carbamazépine, lamotrigine ou valproate car les preuves pour leur utilisation sont insuffisantes ;
- la potentialisation d'un antidépresseur avec pindolol ou l'hormone thyroïdiennes car les preuves de leur efficacité sont inconsistantes.

Les recommandations canadiennes du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (9). Ces recommandations en 2009 indiquent :

Tableau 103. Recommandations pour la non-réponse et la réponse incomplète à un traitement antidépresseur initial de 1ère ligne selon les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2009 (9)

Traitement antidépresseur de 1ère ligne*	Changer pour un médicament ayant démontré les preuves de sa supériorité	Duloxétine (niveau 2) Escitalopram (niveau 1) Milnacipran (niveau 2) Mirtazapine (niveau 2) Sertraline (niveau 1) Venlafaxine (niveau 1)
	Ajouter un autre médicament	Aripiprazole (niveau 1) Lithium (niveau 1) Olanzapine (niveau 1) Rispéridone (niveau 2)

*Dans ces recommandations les antidépresseurs de 1ère ligne sont : Agomélatine, Bupropion, Citalopram, Desvenlafaxine, Duloxétine, Escitalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Miansérine, Milnacipran, Mirtazapine, Moclobémide, Paroxétine, Reboxétine, Sertraline, Tianeptine, Venlafaxine.

Tableau 104. Recommandations pour la non-réponse et la réponse incomplète à un traitement antidépresseur initial de 2ème ligne selon les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2009 (9)

Traitement antidépresseur de 1ère ligne	Ajouter un autre médicament	Bupropion (niveau 2) Mirtazapine/Mianserine (niveau 2) Quétiapine (niveau 2) Triiodothyronine (niveau 2) Un autre antidépresseur (niveau 3)
	Changer pour un médicament ayant démontré les preuves de sa supériorité, mais ayant des effets secondaires limités	Amitriptyline (niveau 2) Clomipramine (niveau 2) Inhibiteurs de la MAO (niveau 2)

*Dans ces recommandations les antidépresseurs de 2ème ligne sont : Amitriptyline, Clomipramine et les autres antidépresseurs tricycliques, quétiapine, Sélégiline transdermique, trazodone

Tableau 105. Recommandations pour la non-réponse et la réponse incomplète à un traitement antidépresseur initial de 3ème ligne selon les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, 2009 (9)

Traitement antidépresseur de 3ème ligne *	Ajouter un autre médicament	Buspirone (niveau 2) Modafinil (niveau 2) Stimulants (niveau 2) Ziprasidone (niveau 3)

*Dans ces recommandations les antidépresseurs de 3ème ligne sont : Phenelzine, Tranylcypromine

Les recommandations canadiennes du *British Columbia Ministry of Health* (BCMoH) (113). Ces recommandations de 2008 indiquent :

Tableau 106. Les recommandations de fenêtre thérapeutique pour la modification d'un antidépresseur selon les recommandations du *British Columbia Ministry of Health*, 2008 (113)

Vers	ISRS	Novel	TCA	RIMA	IMAO
De					
ISRS **Citalopram** **Fluoxétine** **Fluvoxamine** **Paroxétine** **sertraline**	Pas de fenêtre thérapeutique Possibles effets secondaires additifs sérotoninergiques pendant 1 semaine (5 semaines pour fluoxétine)	Pas de fenêtre thérapeutique Possibles effets secondaires additifs sérotoninergiques pendant 1 semaine (5 semaines pour fluoxétine)	Pas de fenêtre thérapeutique Débuter TCA à faible dose Certains ISRS peuvent augmenter le taux sanguins de TCA durant	1 semaine (5 semaines avec fluoxétine)	1 semaine (5 semaines avec fluoxétine)

Vers	ISRS	Novel	TCA	RIMA	IMAO
			1 semaine (5 semaines pour fluoxétine)		
NOVEL **Bupropion** **Mirtazapine** **venlafaxine**	Pas de fenêtre thérapeutique Possibles effets secondaires additifs sérotoninergiques durant 1 semaine	Pas de fenêtre thérapeutique Possibles effets secondaires additifs sérotoninergiques durant 1 semaine	Pas de fenêtre thérapeutique	1 semaine	1 semaine
Tricycliques **Desiparmine** **Nortriptyline** **Imipramine** **autres**	Pas de fenêtre thérapeutique Taux sanguins de TCA peuvent être augmentés par certains ISRS pendant 1 semaine	Pas de fenêtre thérapeutique	Pas de fenêtre thérapeutique	1 semaine	1 semaine
RIMA	3 jours	3 jours	3 jours	3 jours	3 jours
IMAO	2 semaines	2 semaines	2 semaines	2 semaines	2 semaines

IMAO : inhibiteurs de la mono amine oxydase ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; NOVEL ; TCA : tricycliques ; RIMA.

Les recommandations malaisiennes du *Ministry of Health Malaysia* (MoH) (14)

Ces recommandations en 2007 indiquent :

Le médecin doit évaluer les facteurs qui peuvent contribuer à une non réponse au traitement antidépresseurs. Les raisons d'un échec du traitement incluent :

- un diagnostic incorrect (exemple : erreur de diagnostic de trouble bipolaire) ;
- une dépression psychotique ;
- des affections organiques telles qu'une anémie ou une hypothyroïdie ;
- des comorbidités psychiatriques telles qu'un abus de substance ou dépendance, trouble panique, trouble obsessionnel compulsif et trouble de la personnalité ;
- des facteurs psychosociaux secondaires ;
- une absence ou une faible compliance.

Optimisation du traitement

Les médecins doivent envisager en 1er l'optimisation du dosage de l'antidépresseur initial en raison de la grande variation interindividuelle dans la variation du dosage, et d'une relation dose-effet claire n'est pas bien établie pour la majorité des antidépresseurs.

Recommandation : S'il y a une réponse inadéquate à l'antidépresseur initial et qu'il n'y a pas d'effet secondaires significatif, une augmentation progressive de la dose doit être envisagée (Grade C).

Switching

S’il y a une réponse inadéquate à l’antidépresseur initial, une augmentation progressive de la dose doit être envisagée (Grade A).

Les recommandations françaises de l’Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17)**.** Ces recommandations indiquent en 2006 :

Avant d’affirmer qu’un patient est non répondeur à un traitement, il convient de s’être assuré de l’observance et d’avoir un recul de 6 à 8 semaines, sauf en cas d’aggravation symptomatique et/ou de risque suicidaire élevé.

En cas de réponse insuffisante, il est recommandé :

- soit d’augmenter la posologie de l’antidépresseur, en particulier avec les imipraminiques et la venlafaxine (Grade B). Le contrôle des concentrations sériques permet d’adapter la posologie à chaque individu ;
- soit de changer de traitement antidépresseur. Le changement de classe est recommandé, même s’il n’a pas démontré sa supériorité par rapport au changement d’antidépresseur au sein d’une même classe (Accord professionnel) ;
- soit d’associer une psychothérapie, si tel n’était pas le cas. En effet, l’association d’un traitement antidépresseur et d’une psychothérapie est plus efficace que l’un des deux traitements administrés isolément (Grade C) ;
- soit, dans certains cas de dépression sévère, d’envisager l’électroconvulsivothérapie.

Les recommandations françaises de l’Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (1). Ces recommandations indiquent en 2002 :

- Rechercher systématiquement un manque d’observance et en rechercher la cause (troubles psychologiques, environnement défavorable – qui peuvent nécessiter une prise en charge non médicamenteuse -, mauvaise tolérance du traitement) (accord professionnel) ;
- Réévaluer le diagnostic et rechercher une cause organique (par exemple troubles vasculaires, troubles endocriniens, maladie neurologique dégénérative), ou psychologique (environnement défavorable, troubles de la personnalité, prise d’alcool), ou iatrogénique, qui peuvent expliquer une non-réponse ou une réponse partielle au traitement malgré une bonne observance (accord professionnel).
- Modifier et ajuster la proposition thérapeutique en fonction de l’appréciation de la gravité des symptômes lors des consultations

5. Arrêt du traitement antidépresseur après un épisode dépressif caractérisé non compliqué

Pour répondre à cette question 9 recommandations ont été sélectionnées :

- de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) en 2015 (6) ;
- du *National Health Service* (NHS) *Choices* en 2014 (129) ;
- du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) en 2013 (16) ;
- de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
- de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2011 (62) ;
- de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2010 (4) ;
- du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en 2009 (2) ;
- de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2006 (17) ;
- de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2002 (1).

Les recommandations britanniques de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (6). Ces recommandations en 2015 en ce qui concerne la prévention des rechutes, le traitement des rechutes lors du traitement de maintien et l'arrêt du traitement indiquent:

<u>Prévention de la rechute</u>

Savoir qu'il y a un risque élevé de rechute après un épisode dépressif, particulièrement dans les 6 1ers mois, et que ce risque diminue avec le temps en rémission (standard de pratique clinique).

Evaluer les patients pour le risque de rechute (standard de pratique clinique). Le plus important est la présence de symptômes résiduels, le nombre d'épisodes antérieurs, la sévérité, la durée et le degré de résistance au traitement de l'épisode le plus récent.

Les patients répondeurs au traitement doivent avoir une consolidation de leur médicament à la dose du traitement à la phase aigüe après la rémission avec une durée qui est déterminée par le risque de rechute (recommandation de grade A).

Chez les patients à risque le plus faible de rechute (par exemple 1er épisode chez des patients sans autre facteur de risque), la durée doit être au moins de 6 à 9 mois après la rémission complète (recommandation de grade A).

La durée dans les autres cas doit être ajustée au risque individuel de rechute, envisager une durée d'au moins 1 an après rémission complète chez les patients qui ont un quelconque risque de rechute (recommandation de grade D).

Chez les patients à risque élevé (exemple, plus de 5 épisodes au cours de la vie et/ou 2 épisodes dans les dernières années) au moins 2 ans de traitement doivent être envisagés (recommandation de grade C).

Il y a des preuves solides que poursuivre un traitement antidépresseur chez le sujet âgé réduit de moitié le taux de rechute (recommandation de grade A).

Lithium :

Poursuivre le lithium chez les patients qui ont nécessité une potentialisation de l'antidépresseur par lithium au cours de la phase aigüe de traitement (recommandation de grade B).

Envisager d'associer du lithium à l'antidépresseur chez les patients à haut risque de rechute (recommandation de grade B) ou de suicide (recommandation de grade A).

Ne pas utiliser le lithium en routine comme monothérapie pour la prévention des rechutes mais envisager le lithium comme une alternative de seconde ligne à l'antidépresseur (recommandation de grade B).

Associer la CBT à un médicament doit être envisagé pour les patients ayant des symptômes résiduels (A) ou risque élevé de rechute (A).

Pour les patients ayant répondu à un traitement par CBT en phase aigüe la poursuite du médicament n'est pas recommandée en routine (A).

Pour les patients ayant répondu partiellement au traitement ou pour les patients ayant une réponse thérapeutique instable envisager de poursuivre la CBT (B) ou l'antidépresseur (D).

L'IPT n'est pas recommandée seule en tant que traitement de maintien pour la prévention des rechutes (A) sauf dans les cas où l'IP utilisée en monothérapie a entrainé une réponse thérapeutique en aiguë (C).

La thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (MBCT) ajoutée au traitement habituel peut être utile dans la prévention des rechutes chez les patients qui ont eu au moins plus de 3 épisodes (B).

Traitement des rechutes lors du traitement de maintien

Vérifier l'adéquation du traitement incluant la dose et l'adhésion (standard de pratique clinique) ;

Revoir le diagnostic incluant la possibilité de diagnostics médicaux et psychiatriques supplémentaires qui doivent être également traités (standard de pratique clinique) ;

Envisager l'existence de facteurs sociaux et si présents, aider si possible le patient à les résoudre (standard de pratique clinique) ;

Savoir que les rechutes peuvent être limitantes (standard de pratique clinique) et soyez prudents en ce qui concerne une modification de traitement fréquente et trop précoce (recommandation de grade D).

Les options de traitement :

- Si un antidépresseur a été arrêté, redémarrer la prise de l'antidépresseur par le patient à une posologie appropriée (B) ;
- Si la dose de l'antidépresseur a été diminuée rétablir la dose initiale (B).

Arrêt du traitement

- Connaitre les caractéristiques des symptômes d'un syndrome de sevrage et savoir qu'elle peut survenir chez tout patient qui arrête un médicament antidépresseur (standard de pratique clinique) ;
- Alerter les patients qu'un syndrome de sevrage peut survenir si le traitement est subitement arrêté après un traitement de plus de quelques semaines (standard de pratique clinique) ;
- Lorsqu'on arrête un traitement antidépresseur après une période de prophylaxie, faire concorder au *timing* à la fois du risque et des conséquences de rechute (recommandation de grade D) et alerter le patient que les 6 mois suivants l'arrêt du traitement constitue la période à risque le plus élevé (standard de pratique clinique).

Prendre en compte la situation clinique pour déterminer le rythme de réduction/diminution de la posologie (standard de pratique clinique) ; les effets indésirables graves peuvent justifier un arrêt rapide. Globalement une période de 4 semaines de réduction est conseillée après un traitement à long terme (recommandation de grade D) et une période de quelques mois peut être appropriée pour planifier un arrêt du traitement après une prophylaxie à long terme (recommandation de grade D).

Si une réaction à l'arrêt du traitement survient :

- Expliquer et rassurer le patient sont souvent tout ce qui est nécessaire (recommandation de grade C) ;
- Si ce n'est pas suffisant, et pour des réactions plus sévères, l'antidépresseur doit être réintroduit et réduit plus lentement (recommandation de grade C) ;

- pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline envisager de les remplacer par la fluoxétine qui pourra alors être arrêtée lorsque les symptômes d'arrêt auront complètement régressé (recommandation de grade C).

Les recommandations britanniques du *National Health Service* (NHS) ***Choices*** (129). Ces recommandations en 2014 indiquent pour les dépressions sévères et complexes :

Envisager l'arrêt du traitement lorsque le patient :

- a des symptômes dépressifs absents ou minimes durant 9 à 12 mois ;
- et a été capable de faire ses activités de routine durant 9 à 12 mois.

<u>Réduire les doses</u>

Connaître les caractéristiques de symptômes d'un sevrage et la possibilité de leur survenue chez tout patient qui arrête un traitement antidépresseur médicamenteux.

Alerter le patient qu'une réaction de sevrage peut arriver si le traitement est brutalement arrêté après une durée de traitement de plus de quelques semaines de traitement. Conseiller au patient d'emporter avec eux le traitement lorsqu'ils partent de chez eux.

Réduire progressivement les doses des antidépresseurs :

- sur une période de 4 semaines (excepté pour la fluoxétine) ;
- sur des périodes plus longues pour les médicaments qui ont une demi-vie plus courte (paroxétine, venlafaxine) ;
- le taux de réduction de la dose doit être pris en compte dans la situation clinique ;
- pour les patients qui ont eu un traitement de maintien à long terme, réduire la dose sur une période de 6 mois.

Conseiller le patient de consulter le médecin s'ils ont des symptômes de sevrage

- contrôler les symptômes et rassurer s'ils sont légers ;
- conseiller le patient de chercher des conseils ;
- envisager de recommencer le traitement et de l'arrêter plus lentement ;
- les symptômes de sevrage incluent : vertiges, picotement, irritabilité, nausées, fatigue, paresthésies, anxiété, diarrhée, symptômes pseudo-grippaux, céphalées, rêves excessifs, insomnie, pleurer constamment ;
- les symptômes débutent habituellement dans les 5 jours et durent rarement plus de 1 à 2 semaines ;
- les symptômes sont communs lors des traitements de longue durée ;
- envisager de réintroduire un antidépresseur original (ou un antidépresseur de la même classe avec une demi-vie plus longue) à la dose efficace.

Les recommandations canadiennes du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* (GPAC) (16). Ces recommandations indiquent en 2013 :

Toutes les classes d'antidépresseurs ont été associées à un syndrome de sevrage. Il est plus souvent rapporté chez les patients qui arrêtent un médicament qui a une demi-vie courte ou qui ont été traités durant de longues périodes.

Les symptômes de l'arrêt des antidépresseurs apparaissent typiquement rapidement (quelques heures à quelques jours) après l'arrêt ou la réduction des doses du médicament et durent 1 à 2 semaines s'il n'est pas traité. Une grande diversité de signes physiologiques et psychologiques et de symptômes ont été rapportés pour faciliter la reconnaissance.

Le syndrome de manque de l'antidépresseur est différent du syndrome de manque classiquement associé aux médicaments dépresseurs du système nerveux central (une envie irrésistible, comportement de recherche de médicament ou d'autres signes proéminents tels qu'une sudation excessive, tachycardie.

Pour prévenir les symptômes, l'arrêt doit être fait progressivement.

Les patients doivent être avertis de la possibilité d'un syndrome d'arrêt des antidépresseurs.

Une réduction supervisée et progressive sur 3 à 4 semaines ou plus peut être nécessaire (réduire progressivement la dose de fluoxétine n'est pas nécessaire en raison de sa demi-vie longue).

Les médecins doivent maintenir un niveau élevé de suspicion de syndrome d'arrêt d'un antidépresseur.

Pour distinguer un syndrome d'arrêt d'antidépresseur d'une rechute de la dépression, le médecin peut cibler des symptômes tels que la somnolence, les sensations de choc électrique, les céphalées et les nausées (non communes dans les rechutes).

Le syndrome d'arrêt typiquement se résout en 1-2 semaines et peut rapidement être réversible après une reprise de l'antidépresseur (également non commun dans la rechute).

Si le syndrome d'arrêt d'antidépresseur apparaît et que d'autres causes sont écartées, le médecin doit fournir la réassurance que les symptômes sont réversibles, transitoires et ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Les options possibles sont :

- reprendre le traitement antidépresseur à la dose initiale et la diminuer plus lentement ;
- si une réduction plus lente n'est que faiblement tolérée ou n'est pas possible, modifier l'antidépresseur par un autre qui a une demi-vie plus longue (exemple la fluoxétine).

Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (15). Ces recommandations indiquent en 2012 :

Réduire les doses graduellement, habituellement sur une période de quatre semaines, bien que :

- certains patients aient besoin de plus de temps, particulièrement lors de la prise de médicament qui ont une demi-vie courte (comme la paroxétine et la venlafaxine) ;
- la réduction graduelle des doses ne soit pas nécessaire lors de la prise de fluoxétine, car elle a une demi-vie longue ;
- indiquer au patient qu'il doit consulter son médecin s'il présente des symptômes de sevrage importants.

En présence de symptômes de sevrage :

- S'ils sont légers, surveiller les symptômes et rassurer le patient ;
- S'ils sont intenses, envisager de réintroduire l'antidépresseur prescrit initialement à la dose efficace (ou un autre antidépresseur de la même classe mais ayant une demi-vie plus longue), puis réduire la dose tout en surveillant les symptômes.

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (62) Ces recommandations indiquent en 2011 :

Envisager l'arrêt de la médication par des antidépresseurs lorsque la personne :

- ne manifeste plus de symptômes dépressifs ou présente des symptômes dépressifs minimes pendant 9–12 mois ;
- et a été en mesure de pratiquer ses activités habituelles pendant cette période.

Mettre fin au contact comme suit :

- Discuter auparavant avec la personne de la fin du traitement.
- Pour les ATC et la plupart des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (mais plus rapidement pour la fluoxétine): réduire les doses progressivement sur une période de 4 semaines au moins, certaines personnes pouvant avoir besoin d'une période d'arrêt plus longue.

- Rappeler à la personne qu’elle peut subir des symptômes de sevrage lors de l’arrêt ou de la réduction des doses et que ces symptômes sont habituellement bénins et spontanément résolutifs, mais peuvent occasionnellement être sévères, notamment si le médicament est arrêté brutalement.
- Renseigner sur les symptômes précoces de rechute (dégradation du sommeil ou de l’appétit pendant plus de 3 jours, par exemple) et sur la fréquence à laquelle revenir pour un suivi de routine.
- Répéter, le cas échéant, les messages psychoéducatifs en insistant sur les points suivants :
- importance de poursuivre, dans la mesure du possible, les activités que l’on trouvait habituellement intéressantes ou plaisantes, que ces activités apparaissent aujourd’hui intéressantes et plaisantes ou non ;
- importance de s’efforcer de maintenir un cycle de sommeil régulier (c’est-à-dire se coucher à la même heure chaque nuit, avoir la même quantité de sommeil qu’auparavant, éviter de trop dormir) ;
- bénéfice de pratiquer, autant que possible, une activité physique régulière ;
- bénéfice d’avoir, autant que possible, une activité sociale régulière, et notamment une activité sociale collective ;
- reconnaissance des idées de violence à l’égard de soi-même ou de suicide et nécessité de revenir demander de l’aide lorsqu’elles surviennent ;
- chez les personnes âgées, importance de continuer à demander de l’aide pour les problèmes de santé physique.

Les recommandations nord américaines de l’*American Psychiatric Association* (APA) (4). Ces recommandations indiquent en 2010 :

Quand un traitement médicamenteux est en train d’être arrêté, il est bien de réduire la posologie sur une période d’au moins de plusieurs semaines [I].

Afin de réduire la probabilité d’avoir des symptômes liés à l’interruption du traitement les patients doivent être informés de ne pas arrêter brutalement leur médicaments et de prendre avec eux leur médicament quand ils voyagent et quand ils sont loin de chez eux [I].

Une réduction lente ou un changement temporaire par un antidépresseur à demi-vie longue peut réduire le risque de syndrome d’interruption de traitement [II] lorsque l’on arrête ou lorsque l’on réduit les doses des antidépresseurs.

Avant d’arrêter le traitement actif les patients doivent être informés de la possibilité d’une rechute dépressive. Un plan doit être établi afin d’aller chercher un traitement dans le cas d’une récurrence des symptômes [I].

Après l’arrêt des médicaments les patients doivent continuer à être surveillés sur une période de plusieurs mois et doivent recevoir une autre phase de traitement en aigu si les symptômes réapparaissent [I].

Pour les patients suivant un traitement par psychothérapie il est important d’atteindre la fin de l’arrêt du traitement avant la dernière séance [I], bien que le processus exact par lequel cela survienne varie selon le type de psychothérapie.

Les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2). Ces recommandations indiquent en 2009 :

Informer les personnes qui ont une dépression traitée par un médicament antidépresseur que des symptômes de l’interruption peuvent apparaitre lors de l’arrêt ou lors de doses manquantes ou occasionnellement, lors de la réduction de la dose du médicament. Expliquer que ces symptômes sont habituellement légers et régressent spontanément environ en une semaine, mais peuvent être sévères, particulièrement si le médicament est arrêté brutalement.

Lors de l’arrêt d’un antidépresseur, réduire progressivement la dose, normalement sur une période de 4 semaines, bien que certains patients peuvent nécessiter des périodes plus longues,

particulièrement avec les médicaments qui ont une demi-vie courte (tels que la paroxétine et la venlafaxine). Ceci n'est pas requis avec la fluoxétine, en raison de sa demi-vie longue.

Informer les patients qu'ils doivent chercher un conseil auprès de leur médecin s'ils font l'expérience de symptômes significatifs d'arrêts.

Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17). Ces recommandations indiquent en 2006 :

Au terme d'un traitement bien conduit, il est recommandé d'une part de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage et d'autre part d'augmenter la fréquence des consultations du fait du risque de réapparition des symptômes qui ont nécessité la mise en place du traitement (Grade A). Le syndrome de sevrage, également appelé syndrome d'arrêt, ne signifie pas que le patient est dépendant aux antidépresseurs.

La période de diminution des posologies sera d'autant plus prolongée que la durée de traitement aura été longue. Elle sera généralement comprise entre 1 et 6 mois (Grade C), par exemple :

- traitement < 1 an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines la posologie journalière ;
- traitement > 1 an : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois la posologie journalière.

Les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (1) Ces recommandations indiquent en 2002 :

L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté 6 mois à 1 an après obtention de la rémission clinique (Grade A). La réduction de posologie doit se faire très progressivement, sur plusieurs mois.

Toute réapparition des symptômes nécessite une reprise du traitement à pleine dose, selon les schémas indiqués précédemment. Le risque maximum de rechute se situant dans les 6 à 8 mois qui suivent l'arrêt du traitement, le patient doit être revu régulièrement durant cette période (accord professionnel).

Annexe 1. Méthode de travail

► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. tableau 1)

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

► Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française. La période de recherche est fonction de la thématique de recherche et est indiquée dans le tableau ci-après. Une veille a été menée jusqu'en mai 2017.

Sources

- pour la littérature francophone : base SantéPsy, Banque de Données en Santé Publique (BDSP) ;
- pour la littérature internationale : bases Medline, Embase, PsycInfo ;
- Cochrane Library ;
- sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- bibliographie des experts et références citées dans les documents analysés.

Liste des sites internet consultés

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)
- Ascodocpsy
- Assurance Maladie
- Base LARA (Libre Accès aux RApports scientifiques et techniques)
- Base OSCARS (Observation et Suivi Cartographique des Actions Régionales de Santé)
- Bibliothèque Médicale Lemanissier
- Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones (CISMeF)
- Collège National pour la Qualité des Soins en Psychiatrie (CNQSP)
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT)
- Conseil National Professionnel de Psychiatrie (CNPP)
- Diffusion des REcommandations Francophones en Consultation de Médecine Générale (DREFC)
- Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES)
- Fédération Régionale de Recherche en Psychiatrie et Santé Mentale Hauts-de-France (F2RSM)
- Fondation FondaMental
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS)
- Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP)
- Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES)
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm). Expertise collective
- Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES)
- Institut National de Veille Sanitaire (INVS)
- Intersyndicale de Défense de la Psychiatrie Publique (IDEPP)
- La Documentation française
- Ministère de la santé
- Mission Nationale d'Appui en Santé Mentale (MNASM)
- Observatoire national du suicide
- PsyCom
- Psydoc-France

- Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé (REES)
- Société Française de Médecine Générale (SFMG)
- Union Nationale de Familles et Amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques (UNAFAM)
- European Commission Joint Research Centre
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)
- European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)
- European Observatory on Health Systems and Policies
- Euroscan International Network
- Regional Office for Europe. World Health Organization. Health Evidence Network (HEN)
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)
- Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG)
- Federal Office of Public Health (FOPH)
- Swiss Medical Board
- Swiss Network for Health Technology Assessment (SNHTA)
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG)
- Center for Folkesundhed og Kvalitetsudvikling
- Sundhedsstyrelsen
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)
- Agencia de Evaluación de Tecnologias Sanitarias Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)
- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)
- Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t)
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba)
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas)
- Ministero della Salute
- Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG-ISS)
- College voor Zorgverzekeringen
- Gezondheidsraad Raad
- Kunnskapssenteret
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
- BMJ Clinical Evidence
- British Association for Psychopharmacology (BAP)
- Centre for Evidence-based Purchasing (CEP)
- Guidelines. Summarising clinical guidelines for primary care
- Health and Safety Executive Horizon Scanning (HSE)
- Health and Social Care Information Centre (HSCIC)
- Health Information and Quality Authority (HIQA)
- Healthcare Improvement Scotland
- Mental Health Foundation
- National Health Services England (NHS)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- National Institute for Health Research (NIHR)
- Office of Health Economics (OHE)
- Royal College of Psychiatrists
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- The Health Foundation
- UK Department of Health (DoH)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Canadian Best Practices Portal
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)
- Canadian Psychiatric Association

- Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)
- College of Physicians and Surgeons of Alberta
- Commissaire à la Santé et au Bien-être Québec
- General Practice Services Committee (GPSC)
- Health Canada
- Health Quality Ontario (HQO)
- Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ)
- Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS)
- Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES)
- Public Health Agency of Canada (PHAC)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- American Psychiatric Association (APA)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- Kaiser Permanente
- Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC)
- National Institutes of Health (NIH)
- National Center for Biotechnology Information (NCBI) Bookshelf
- University of Michigan Health System
- US Department of Veterans Affairs
- US Preventive Services Task Force (USPTF)
- Adelaide Health Technology Assessment (AHTA)
- Australia Beyondblue
- Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)
- Australian Primary Health Care Research Institute (APHCRI)
- Centre for Clinical Effectiveness (CCE)
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC)
- Medical Services Advisory Committee (MSAC)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)
- Ministry of Health Malaysia
- Singapore Ministry of Health
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Cochrane HTA database
- Guidelines International Network (GIN)
- International Association for Suicide Prevention (IASP)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- The Commonwealth Fund
- Trip Database
- World Federation for Mental Health (WFMH)
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)
- World Health Organization

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Embase, PsycInfo, SantéPsy. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différentes thématiques de recherche.

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
INHIBITEURS SELECTIFS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)			
Recommandations, Conférences de consensus		janv. 06 juin 2016	23
Etape 1	(depression OR depressive)/ti OR (Depression OR Depressive Disorder)/de		
AND			
Etape 2	SSRI/ti OR (Selective Serotonine Reuptake Inhibitor* OR Selective Serotonine Re-uptake Inhibitor*)/ti,ab OR (Serotonin Uptake Inhibitors OR Serotonin Uptake Inhibitor)/de		
AND			
Etape 3	(guidance OR guideline* OR consensus OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR Health Planning Guidelines/de OR (guideline OR Practice Guideline OR Consensus Development Conference, NIH OR Consensus Development Conference)/type		
Metaanalyses, Revues systématiques		janv. 06 juin 2016	111
Etape 4	(depression OR depressive)/ti		
AND			
Etape 5	(Selective Serotonine Reuptake Inhibitor* OR Selective Serotonine Re-uptake Inhibitor*)/ti,ab OR (Serotonin Uptake Inhibitors OR Serotonin Uptake Inhibitor)/de		
AND			
Etape 6	(meta analys* OR metaanalys* OR systematic* review* OR systematic* overview* OR systematic* search* OR systematic* research*)/ti OR meta-analysis/type		
Essais cliniques		janv. 11 juin 2016	277
Etape 4			
AND			
Etape 7	(Selective Serotonine Reuptake Inhibitor* OR Selective Serotonine Re-uptake Inhibitor*)/ti OR (Serotonin Uptake Inhibitors OR Serotonin Uptake Inhibitor)/de		
AND			
Etape 8	(randomized controlled trial*/ti OR randomized controlled trial/type) NOT (retrospective/ti,ab OR Retrospective Studies/de)		
Etudes de cohortes		janv. 11 juin 2016	52
Etape 4 AND Etape 7			
AND			
Etape 9	((cohort* OR follow up stud* OR prospective stud* OR longitudinal stud*)/ti OR (Prospective Studies OR Longitudinal Studies OR Cohort Studies OR Follow-Up Studies)/de) NOT (retrospective/ti,ab OR Retrospective Studies/de)		
INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE (IRSN)			
Recommandations, Conférences de consensus		janv. 06 juin 2016	19
Etape 10	(depression OR depressive OR depressed)/ti,ab OR (Depression OR Depressive Disorder)/de		
AND			
Etape 11	SNRI/ti OR (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor* OR Serotonin Norepinephrine re-uptake Inhibitor*)/ti,ab OR (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors OR Serotonin		

	Noradrenalin Reuptake Inhibitor)/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		janv. 06 juin 2016	79
Etape 4 AND Etape 11 AND Etape 6			
Essais cliniques		janv. 06 juin 2016	255
Etape 4 AND Etape 11 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		janv. 06 juin 2016	53
Etape 4 AND Etape 11 AND Etape 9			
IMIPRAMINIQUES			
Recommandations, Conférences de consensus		janv. 06 juin 2016	11
Etape 10			
AND			
Etape 12	(tricyclic OR imipramine)/ti OR (Antidepressive Agents, Tricyclic OR Tricyclic Antidepressant Agent)/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		janv. 06 juin 2016	77
Etape 10 AND Etape 12 AND Etape 6			
Essais cliniques		janv. 06 juin 2016	139
Etape 10 AND Etape 12 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		janv. 06 juin 2016	52
Etape 10 AND Etape 12 AND Etape 9			
INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE (IMAO)			
Recommandations, Conférences de consensus		janv. 06 juin 2016	9
Etape 10			
AND			
Etape 13	Monoamine Oxidase Inhibitor*/ti,ab OR Monoamine Oxidase Inhibitors/de OR Monoamine Oxidase Inhibitor/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		janv. 06 juin 2016	50
Etape 10 AND Etape 13 AND Etape 6			
Essais cliniques		janv. 06 juin 2016	75
Etape 10 AND Etape 13 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		janv. 06 juin 2016	18
Etape 10 AND Etape 13 AND Etape 9			
AUTRES ANTIDEPRESSEURS			
Recommandations, Conférences de consensus		janv. 06 juin 2016	88
Etape 14	(depression OR depressive OR depressed)/ti OR (Depression OR Depressive Disorder)/de		
AND			

Etape 15	(antidepressant* OR anti depressant*)/ti OR (Antidepressive Agents OR Antidepressant Agent)/de		
NOT			
Etape 16	SSRI/ti OR (Selective Serotonine Reuptake Inhibitor* OR Selective Serotonine Re uptake Inhibitor*)/ti,ab OR (Serotonin Uptake Inhibitors OR Serotonin Uptake Inhibitor)/de OR SNRI/ti OR (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor* OR Serotonin Norepinephrine re uptake Inhibitor*)/ti,ab OR (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors OR Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor)/de OR (tricyclic OR imipramine)/ti OR (Antidepressive Agents, Tricyclic OR Tricyclic Antidepressant Agent)/de OR (Monoamine Oxidase Inhibitor*)/ti,ab OR (Monoamine Oxidase Inhibitors OR Monoamine Oxidase Inhibitor)/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		janv. 11 juin 2016	105
Etape 14			
AND			
Etape 17	(antidepressant* OR anti depressant*)/ti		
NOT			
Etape 16			
AND			
Etape 6			
Essais cliniques		janv. 06 juin 2016	53
((Etape 14 AND Etape 15) NOT Etape 16) AND Etape 8			
Etudes de cohortes		janv. 11 juin 2016	147
((Etape 14 AND Etape 17) NOT Etape 16) AND Etape 9			
ALLIANCE THERAPEUTIQUE			
Recommandations, Conférences de consensus		- mai 2015	5
Etape 14			
AND			
Etape 18	(motivational interview* OR motivational therapy OR motivational therapies OR motivation therapy OR motivation therapies OR motivational change* OR therapeutic alliance OR therapeutic relation OR therapeutic relationship OR individual relation OR individual relationship OR individual management OR patient centered care)/ti,ab		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		- mai 2015	4
Etape 14 AND Etape 18 AND Etape 6			
Essais cliniques		- mai 2015	74
Etape 14 AND Etape 18 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		- mai 2015	9
Etape 14 AND Etape 18 AND Etape 9			
Autres types d'études		- mai 2015	88
(Etape 14 AND Etape 18) NOT (Etape 3 OR Etape 6 OR Etape 8 OR Etape 9)			
THERAPIES COGNITIVES ET COMPORTEMENTALES (TCC)			

Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Sept. 16	21
Etape 14			
AND			
Etape 19	(cognitive behaviour therapy OR cognitive behavior therapy OR cognitive behavioural therapy OR cognitive behavioral therapy OR cognitive therapy)/ti OR Cognitive Therapy/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Sept. 16	105
Etape 14 AND Etape 19 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Sept. 16	177
Etape 14 AND Etape 19 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Sept. 16	122
Etape 14 AND Etape 19 AND Etape 9			
PSYCHANALYSE			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Sept. 16	6
Etape 14			
AND			
Etape 20	(psychoanalysis OR psycho analysis OR psychoanalytic OR psycho analytic)/ti,ab OR (Psychoanalytic Theory OR Psychoanalysis OR Psychoanalytic Therapy)/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Sept. 16	14
Etape 14 AND Etape 20 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Sept. 16	133
Etape 14 AND Etape 20 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Sept. 16	64
Etape 14 AND Etape 20 AND Etape 9			
THERAPIES SYSTEMIQUES DONT FAMILIALES			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Sept. 16	4
Etape 14			
AND			
Etape 21	(systemic therapy OR systemic therapies OR systemic psychotherapy OR systemic psychotherapies OR systemic approach OR systemic model OR systemic perspective)/ti,ab OR (family therapy OR family therapies OR families therapy OR families therapies OR couple therapy OR couple therapies OR couples therapy OR couples therapies)/ti,ab OR ((Systems Theory AND Psychotherapy) OR Couples Therapy OR Family Therapy OR Marital Therapy)/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Sept. 16	12
Etape 14 AND Etape 21 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03	75

		Sept. 16	
Etape 14 AND Etape 21 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Sept. 16	5
Etape 14 AND Etape 21 AND Etape 9			
RELATION D'AIDE			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Sept. 16	3
Etape 14			
AND			
Etape 22	((conversation OR listening OR counseling OR counselling OR empathy OR congruence OR non directive OR nondirective OR non authoritarian OR nonauthoritarian)/ti OR (Empathy OR Counseling OR Professional-Patient Relations OR Physician-Patient Relations)/de) AND ((therapy OR therapeutic OR treament)/ti OR (Depressive Disorder/therapy OR Depression/therapy)/de)		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Sept. 16	27
Etape 14 AND Etape 22 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Sept. 16	162
Etape 14 AND Etape 22 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Sept. 16	27
Etape 14 AND Etape 22 AND Etape 9			
THERAPIES INTERPERSONNELLES			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Sept. 16	16
Etape 14			
AND			
Etape 23	(interpersonal therapy OR interpersonal therapies OR interpersonal psychotherapy OR interpersonal psychotherapies OR interpersonal counseling OR interpersonal counselling)/ti,ab OR (Interpersonal Relations AND Psychotherapy)/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Sept. 16	58
Etape 14 AND Etape 23 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Sept. 16	147
Etape 14 AND Etape 23 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Sept. 16	25
Etape 14 AND Etape 23 AND Etape 9			
MINDFULNESS (PLEINE CONSCIENCE)			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Sept. 16	3
Etape 14			
AND			
Etape 24	mindfulness/ti,ab OR Mindfulness/de		
AND			

Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Sept. 16	38
Etape 14 AND Etape 24 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Sept. 16	120
Etape 14 AND Etape 24 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Sept. 16	20
Etape 14 AND Etape 24 AND Etape 9			
ACTIVATION COMPORTEMENTALE			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Nov. 16	4
Etape 14			
AND			
Etape 25	(behavioral activation* OR behavioural activation*)/ti,ab		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Nov. 16	36
Etape 14 AND Etape 25 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Nov. 16	130
Etape 14 AND Etape 25 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Nov. 16	12
Etape 14 AND Etape 25 AND Etape 9			
THERAPIES DE TROISIEME VAGUE			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Déc. 16	0
Etape 14			
AND			
Etape 26	(third wave OR troisieme vague)ti,ab		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Déc. 16	12
Etape 14 AND Etape 26 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Déc. 16	11
Etape 14 AND Etape 26 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Déc. 16	4
Etape 14 AND Etape 26 AND Etape 9			
Autres types d'études		Janv.03 Déc. 16	23
(Etape 14 AND Etape 26) NOT (Etape 3 OR Etape 6 OR Etape 8 OR Etape 9)			
THERAPIES D'ACCEPTATION ET D'ENGAGEMENT			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Déc. 16	4
Etape 14			
AND			
Etape 27	(acceptance commitment therapy OR acceptance commitment therapies OR therapie acceptation engagement OR therapies		

	acceptation engagement)/ti,ab OR Acceptance and Commitment Therapy/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Déc. 16	8
Etape 14 AND Etape 27 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Déc. 16	59
Etape 14 AND Etape 27 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Déc. 16	15
Etape 14 AND Etape 27 AND Etape 9			
THERAPIE COMPORTEMENTALE DIALECTIQUE			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Déc. 16	0
Etape 14			
AND			
Etape 28	(dialectic behavior therapy OR dialectic behavior therapies OR dialectic behaviour therapy OR dialectic behaviour therapies OR therapie* comportementale* dialectique*)/ti,ab OR Dialectical Behavior Therapy/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Déc. 16	1
Etape 14 AND Etape 28 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Déc. 16	16
Etape 14 AND Etape 28 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Déc. 16	1
Etape 14 AND Etape 28 AND Etape 9			
Autres types d'études		Janv.03 Déc. 16	36
(Etape 14 AND Etape 28) NOT (Etape 3 OR Etape 6 OR Etape 8 OR Etape 9)			
BIOFEEDBACK – NEUROFEEDBACK			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Déc. 16	0
Etape 14			
AND			
Etape 29	(neurofeedback OR neuro feed back OR biofeedback OR bio feed back)/ti OR (Neurofeedback OR Biofeedback, Psychology)/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Déc. 16	1
Etape 14 AND Etape 29 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Déc. 16	22
Etape 14 AND Etape 29 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Déc. 16	5
Etape 14 AND Etape 29 AND Etape 9			
Autres types d'études		Janv.03	54

		Déc. 16	
(Etape 14 AND Etape 29) NOT (Etape 3 OR Etape 6 OR Etape 8 OR Etape 9)			
THERAPIE DE SOUTIEN			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Déc. 16	4
Etape 14			
AND			
Etape 30	(support therapy OR support therapies OR supportive therapy OR supportive therapies OR therapie* soutien OR support psychotherapy OR support psychotherapies OR supportive psychotherapy OR supportive psychotherapies OR psychotherapie* soutien)/ti,ab OR Supportive Psychotherapy/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Déc. 16	25
Etape 14 AND Etape 30 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Déc. 16	127
Etape 14 AND Etape 30 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Déc. 16	14
Etape 14 AND Etape 30 AND Etape 9			
SPORT / ACTIVITE PHYSIQUE			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.03 Déc. 16	30
Etape 14			
AND			
Etape 31	(exercise therapy OR exercise therapies OR exercise therapeutic OR exercise therapeutics OR physical activity OR physical activities OR sport* OR activite physique)/ti,ab OR Sports/de		
AND			
Etape 3			
Metaanalyses, Revues systématiques		Janv.03 Déc. 16	69
Etape 14 AND Etape 31 AND Etape 6			
Essais cliniques		Janv.03 Déc. 16	121
Etape 14 AND Etape 31 AND Etape 8			
Etudes de cohortes		Janv.03 Déc. 16	110
Etape 14 AND Etape 31 AND Etape 9			

► Critères de sélection des articles

La revue systématique de la littérature a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions proposées.

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis 2003 ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais depuis 2003 ;
- essais contrôlés randomisés ou non, publiés depuis 2003 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte ou études comparatives publiées depuis 2003 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

► Résultats

Les chiffres donnés ci-après sont des chiffres globaux pour les deux parties de l'argumentaire scientifique (diagnostic et traitement) de cette recommandation et correspondent à l'ensemble des références identifiées, analysées et retenues globalement ; pour chacun de ces chiffres, les doublons ont été soustraits.

Nombre références identifiées : 5 786

Nombres de références analysées : 1 567

Nombre de références retenues : 553

Annexe 3. Antidépresseurs

Les extraits des indications des ISRS selon leur RCP sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Indications des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine selon leur RCP.

DCI	Indications de l'AMM
Citalopram	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.
Escitalopram	Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie. Traitement du trouble « anxiété sociale » (phobie sociale). Traitement du trouble anxiété généralisée. Traitement des troubles obsessionnels compulsifs.
Fluoxétine	***Adulte :*** • Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). • Troubles obsessionnels compulsifs. • Boulimie : en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.
Fluvoxamine	Épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé). Troubles obsessionnels compulsifs (TOC).
Paroxétine	Épisode dépressif majeur. Troubles obsessionnels compulsifs. Trouble panique, avec ou sans agoraphobie. Trouble anxiété sociale/phobie sociale. Trouble anxiété généralisée. État de stress post-traumatique.
Sertraline	Épisodes dépressifs majeurs. Prévention des récidives d'épisodes dépressifs majeurs. Trouble panique, avec ou sans agoraphobie. Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans. Trouble anxiété sociale. État de stress post-traumatique (ESPT)

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont présentés dans le tableau ci-dessous

Tableau 2. Indication des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline selon leur RCP

	Indications pour la dépression	Autres indications
Duloxétine *	Trouble dépressif majeur	•Douleur neuropathique diabétique périphérique •Anxiété généralisée
Milnacipran*	épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) de l'adulte	-
venlafaxine * et venlafxine LP	•Traitement des épisodes dépressifs majeurs. •Prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs.	•Traitement du trouble de l'anxiété généralisée. •Traitement du trouble de l'anxiété sociale (phobie sociale).

	Indications pour la dépression	Autres indications
		•Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

***** des formes génériques sont commercialisées en France

Les imipraminiques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Indications des imipraminiques selon leur RCP

	Indications pour les épisodes dépressifs caractérisés	Autres indications
Amitriptyline	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.
Amoxapine	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	-
Clomipramine *	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	Troubles obsessionnels compulsifs. Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique.
Dosulépine	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	-
Doxepine	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	-
Imipramine	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	Algies rebelles. Douleurs neuropathiques de l'adulte
Maprotiline	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	-
Trimipramine	Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	-

* des formes génériques sont commercialisées en France

- Le GT souhaite mentionner que le RCP de certains anciens antidépresseurs doit être réévalué.

Annexe 4. PHQ questionnaire

Au cours des deux dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous été gêné(e) par les problèmes suivants ?

	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié des jours	Presque tous les jours
1. Une diminution marquée d'intérêt ou de plaisir dans vos activités ?	0	1	2	3
2. Un sentiment d'abattement, de dépression ou de perte d'espoir ?	0	1	2	3
3. Difficultés à vous endormir, à rester endormi(e), ou au contraire une tendance à trop dormir ?	0	1	2	3
4. Une sensation de fatigue ou de manque d'énergie ?	0	1	2	3
5. Un manque ou un excès d'appétit ?	0	1	2	3
6. Une mauvaise opinion de vous-même : l'impression que vous êtes une raté (e) ou que vous vous êtes laissé(e) aller ou que vous avez négligé votre famille ?	0	1	2	3
7. De la peine à vous concentrer, par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision.	0	1	2	3
8. L'impression de parler ou de vous déplacer si lentement que cela se remarquait – ou au contraire une fébrilité ou agitation telle que vous ne teniez pas en place ?	0	1	2	3
9. Penser vous que vous préféreriez être mort€ ou penser à vous faire du mal ?	0	1	2	3

Norton J, de Roquefeuil G, David M, Boulenger JP, Ritchie K, Mann A. Prévalence des troubles psychiatriques en médecine générale selon le *patient health questionnaire* : adéquation avec la détection par le médecin et le traitement prescrit. L'Encéphale 2009;35(6):560-9 (213).

Annexe 5. Échelle de dépression d'Hamilton à 17 items

1. HUMEUR DEPRESSIVE (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, autodépréciation 0 : Absent 1 : Ces états affectifs en sont signalés que si l'on interroge le sujet 2 : Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément 3 : Le sujet communique ces états affectifs non verbalement, par exemple par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer 4 : Le sujet ne communique pratiquement que ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales
2. SENTIMENTS DE CULPABILITE 0 : Absent 1 : S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens 2 : Idées de culpabilité ou rumination sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables 3 : La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité 4 : Entende des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes
3. SUICIDE 0 : Absent 1 : A l'impression que la vie en vaut pas la peine d'être vécue 2 : Souhaite être mort ou équivalent ; toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même 3 : Idées ou geste de suicide 4 : Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse)
4. INSOMNIE DU DEBUT DE LA NUIT 0 : Pas de difficulté à s'endormir 1 : Se plaint de difficultés à s'endormir, par exemple de mettre plus d'une demi-heure 2 : Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir
5. INSOMNIE DU MILIEU DE LA NUIT 0 : Pas de difficulté 1 : Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit 2 : Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois ou el malade se lève du lit – sauf si c'est pour uriner)
6. INSOMNIE DU MATIN 0 : Pas de difficulté 1 : Se réveille de très bonne heure le matin, amis se rendort 2 : Incapable de se rendormir s'il se lève

Échelle de dépression d'Hamilton à 17 items (suite 1)

7. TRAVAIL ET ACTVITES

0 : Pas de difficulté

1 : Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente

2 : Pert d'intérêt dans les activités professionnelles ou de détente– ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour avoir une activité)

3 : Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité

A l'hôpital, coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités (aide aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des taches de routine de la salle)

4 : A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle

A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les taches de routine de salle, ou s'il Ets incapable d'exécuter ces taches de routine sans être aidé.

---

8. RALENTISSEMENT (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

0 : Langage et pensées normaux

1 : Léger ralentissement à l'entretien

2 : Ralentissement manifeste à l'entretien

3 : Entretien difficile

4 : Stupeur, entretien impossible

---

9. AGITATION

0 : Crispation, secousses musculaires

2 : Joue avec ses mains, ses cheveux ; absence de repos

3 : Bouge, ne peut rester tranquille

4 : Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres

---

10. ANXIETE PSYCHIQUE

0 : Aucun trouble

1 : Tension subjective et irritabilité (anxiété légère)

2 : Se fait du souci à propos de problèmes mineurs (anxiété modérée)

3 : Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage (anxiété sévère)

4 : Peurs exprimées sans qu'on pose de questions (anxiété invalidante)

Échelle de dépression d'Hamilton à 17 items (suite 2)

11. ANXIETE SOMATIQUE 0 : Absente 1 : Discrète (troubles gastro-intestinaux, bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, colique, éructations) 2 : Moyenne 3 : Grave (cardiovasculaires : palpitations, céphalées) 4 : Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle (troubles respiratoires, hyperventilation, soupirs, pollakiurie, transpiration)
12. SYMPTOMES SOMATIQUES SGASTRO-INTESTINAUX 0 : Aucun 1 : Perte d'appétit, amis mange sans y être poussé par les infirmières 2 : Sentiment de lourdeur abdominale
13. SYMPTOMES SOMATIQUES GENERAUX 0 : Aucun 1 : Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Pert d'énergie et fatigabilité 2 : Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net
14. SYMPTOMES GENITAUX (tels que perte de libido, troubles menstruels) 0 : Absents 1 : Légers 2 : Graves
15. HYPOCHONDRIE 0 : Absente 1 : Attention concentrée sur son propre corps 2 : Préoccupations sur sa santé 3 : Plaintes fréquentes, demandes d'aide, conviction d'être malade physiquement 4 : Idées délirantes hypochondriaques

Échelle de dépression d'Hamilton à 17 items (suite 3)

16. PERTE DE POIDS (d'après les dires du patient) 0 : Pas de perte de poids 1 : Perte de poids probable liée à la maladie actuelle PERTE DE POIDS (appréciée par pesées) 0 : Moins de 500 g de perte de poids par semaine 1 : Plus de 500 g de perte de poids par semaine 2 : Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine
17. PRISE DE CONSCIENCE 0 : Reconnait qu'il est déprimé et malade 1 : Reconnait qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos 2 : Nie qu'il est malade

Bouvard M, Cottraux J. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et psychologie. Paris: Masson; 2010 (214).

Annexe 6. Échelle de dépression d'Hamilton à 7 questions (HAMD-7)

1. Humeur dépressive (tristesse, avoir « les bleus », tendance à pleurer	0 : Absent 1 : indiqué seulement si l'on interroge le sujet 2 : Signalé verbalement spontanément 3 : Le sujet communique ses états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, tendance à pleurer) 4 : Le sujet communique à peu près seulement ses états affectifs dans ses communications spontanées, verbales et non verbales
2. Sentiments de culpabilité (autocritique, auto reproche) Au cours de la semaine écoulée, avez-vous ressenti de la culpabilité à l'égard de quelque chose que vous avez fait ou avez-vous pensé que vous avez laissé tomber quelqu'un ? Pensez-vous que votre maladie est une punition ?	0 : Absent 1 : S'adresse des reproches à lui-même (laisse tomber les gens) 2 : Idées de culpabilité, rumination sur des erreurs passées ou des actes condamnables 3 : Considère sa maladie comme une punition, délire de culpabilité 4 : Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent, ou à des hallucinations visuelles menaçantes
3. Intérêt, plaisir, niveau d'activité (travail et activités de la vie quotidienne) Votre productivité au travail et à la maison est-elle la même que d'habitude ? Avez-vous ressenti de l'intérêt pour des choses qui vous intéressent habituellement ?	0 : Aucune difficulté 1 : Fatigue, faiblesse ou sentiment d'incapacité (reliés aux activités, au travail ou aux loisirs) 2 : Perte d'intérêt dans les activités (signalée directement ou indirectement par l'empathie, l'indécision et l'hésitation) 3 : Baisse de la productivité ou diminution du temps réel consacré à des activités 4 : A cessé de travailler à cause de la maladie en cours
4. Tension, nervosité (anxiété psychologique) Avez-vous ressenti plus de tension ou de nervosité que d'habitude cette semaine ? Vous inquiétez-vous beaucoup ?	0 : Aucune difficulté 1 : Tension objective et irritabilité 2 : Se soucie de problèmes mineurs 3 : Appréhension apparente dans l'expression faciale et la parole 4 : Peur exprimée sans que l'on pose des questions

Échelle de dépression de Hamilton à 7 questions (suite)

5. Symptômes physiques de l'anxiété (anxiété somatique) Combien de ces problèmes vous ont préoccupé au cours de la semaine écoulée ? NE PAS COTER SI LES SYMPTOMES SONT CLAIREMENT ATTRIBUABLES AUX MEDICAMENTS Au cours de la semaine écoulée, avez-vous ressenti un de ces symptômes ? Gastro-intestinaux : bouche sèche, flatulence, indigestion, diarrhée, crampes éructation Vasculaires : palpitations cardiaques, maux de tête Respiratoires : hyperventilation, soupirs Envie fréquente d'uriner Sueurs	0 : Aucun de ces symptômes 1 : Symptômes légers 2 : Symptômes modérés 3 : Symptômes sévères 4 : Symptômes invalidants
6. Niveau d'énergie (symptômes somatiques) Quel a été votre niveau d'énergie au cours de la semaine écoulée ? Avez-vous ressenti de la fatigue ? Avez-vous ressenti des maux ou des douleurs, une lourdeur dans les membres, le dos ou la tête ?	0 : Aucun 1 : Lourdeur dans les membres, le dos ou la têt (maux de dos, maux de tête, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité) 2 : Tout symptôme clair vaut 2 points
7. Suicide (idées, réflexions, plan, tentatives) Avez-vous pensé que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue ou que la mort serait préférable ? Avez-vous pensé à vous blesser à vous tuer ? Avez-vous fait quelque chose pour vous blesser ?	0 : Absent 1 : A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue 2 : Souhaite être mort (toute pensée de mort possible dirigée contre soi-même) 3 : Idées ou gestes de suicide 4 : Tentatives de suicide (toute tentative sérieuse vaut 4 points)
Un score HAMD-7 ≤3 indique une rémission totale Un score HAMD-7≥4 indique une réponse nulle ou partielle	Score total :

McIntyre RS, Konarski JZ, Mancini DA, Fulton KA, Parikh SV, Grigoriadis S, *et al.* Measuring the severity of depression and remission in primary care: validation of the HAMD-7 scale. CMAJ 2005;173(11):1327-34 (215).

Annexe 7. Recherches empiriques et évaluation des résultats des psychothérapies *(texte rédigé par le Dr Georges Fischman[6])*

Quelques remarques sont ici nécessaires afin de comprendre la place réduite des psychothérapies psychodynamiques que les recommandations internationales adhérant aux critères de la *médecine fondée sur les preuves* (*Evidence Based Medicine* : *EBM*) présentent au sujet de troubles dépressifs.

L'évaluation standardisée des psychothérapies psychodynamiques s'intègre dans le champ des recherches empiriques sur les psychothérapies. Ces recherches empiriques sont définies par l'utilisation d'outils de mesure standardisés de la subjectivité.

Certes, aucune psychothérapie ne répond aux standards de la science expérimentale, car elles se sont constituées sans apport de protocoles de vérification quantitative de résultats. Néanmoins, une certaine confusion a perduré entre la rationalité des théories et l'évaluation d'efficacité symptomatique motivant l'essor de ce champ d'investigations. Car, en effet, du point de vue de la recherche objective, l'expérience clinique et la cohérence de sa rationalité ne suffiraient pas à leur conférer le statut de savoir objectivement prouvé, selon des critères standardisés propres à l'évolution de la scientificité psychiatrique.

Ainsi s'est développé, au regard des études qualitatives classiques du *cas clinique,* le champ de l'évaluation objective dans la recherche en psychothérapies (Lambert, Berguin et Garfield, Gérin, Stiles).

De manière schématique on doit distinguer des études sur le « *processus psychothérapique* » et sur l'évaluation des « *résultats » cliniques* des interventions selon chaque approche, ainsi que *des « facteurs communs »* de changement, indépendants des modèles théorisés.

Une distinction réalisée *d*ans la tradition anglophone différencie « *l'efficacité potentielle* » (*efficacy), déterminée* dans le cadre des protocoles 'expérimentaux' et « *l'efficacité réelle* » *(effectiveness) où* les résultats sont obtenus dans la pratique clinique courante ou par l'évaluation des pratiques entre pairs (Fischman, Lambert, Kazdin).

Ultérieurement, la naturalisation croissante de la recherche s'est associée à sa médicalisation par la validation des approches selon les critères de la *médecine fondée sur les preuves (EBM) privilégiant les études contrôlées randomisées et les méta-analyses* (Westen, Sheldon, Schachter et Luborsky, Waldron, Wallerstein, Widlöcher et al.).

Pourtant, il reste que l'action psychothérapique est difficilement susceptible d'être réduite afin d'être étudiée selon les paradigmes issus des essais pharmacologiques dans le cadre de la recherche biomédicale.

Ainsi, le questionnement sur la place et les indications des psychothérapies dans l'ensemble des options thérapeutiques existantes pour les troubles psychopathologiques est devenu l'enjeu d'une controverse scientifique majeure (Fonagy 2006, 2015; Kazdin, Kendall, Roth, Taubner).

Quant aux cliniciens, et en particulier ceux qui se réfèrent aux modèles psychanalytiques, ils ont toujours entretenu un rapport étroit à la scientificité spécifique des sciences humaines, notamment au travers de l'étude approfondie *des cas singuliers,* et ont assujetti leurs actions à une démarche de justification conceptuelle. Dès lors, tout autant la « philosophie spontanée » de la psychanalyse ainsi que sa visée exclusivement psychique ont forgé les réticences des cliniciens face à des perspectives de naturalisation du psychisme considérées comme fortement réductrices.

Ceci permet de comprendre que cette rationalité classique se maintienne à distance de toute démarche méthodologique standardisée quantifiable. Ces raisons expliquent qu'il existe peu d'études psychodynamiques de type ECR selon les normes de l'*EBM*. Ces remarques sont partagées par nombre de chercheurs qui privilégient les études d'efficacité en pratique courante dites « naturalistiques » dont les résultats conduisent à des conclusions bien moins simplistes que celles retenues par les tenants de ce type d'études (Shelder, Walls).

[6] Ce texte, qui n'a pas obtenu le consensus du groupe de travail, a été rédigé par le Dr Georges Fischman (co-président du groupe de travail).

Ainsi, si l'utilité des psychothérapies a bien été prouvée, les recherches comparatives des différentes approches (psychanalytique, cognitivo-comportementale, interpersonnelle) n'auront pas permis de prouver la supériorité-statistiquement significative- d'une technique sur une autre. Ceci a été désigné par le terme de « paradoxe de l'équivalence ». C'est la raison de la controverse autour de l'égalité des résultats des psychothérapies qualifiée de *« Dodo Verdict »* où « tout le monde a gagné », en référence au roman de Lewis Carrol, « Alice au pays des merveilles » (Elkin, Shea, Smith, Stiles).

De la Médecine basée sur des preuves aux Psychothérapies empiriquement fondées

Les principes de la *médecine fondée sur les preuves* (*EBM) sont devenus* un paradigme de scientificité qui permet de reconnaitre la pertinence des thérapeutiques médicales afin de guider le clinicien dans ses choix pour ses patients.

Dans le champ des psychothérapies, l'évaluation de leur efficacité a pu être transposée, depuis une vingtaine d'années, à partir de critères inhérents au champ de la recherche biomédicale et de la pharmacothérapie, comportant une épistémologie forcément réductrice du psychisme. Il s'agit notamment *des études contrôlées randomisées* (ECR) qui impliquent la sélection des patients selon des *critères d'inclusion très sélectifs : la distribution aléatoire de l'administration des traitements ; la* constitution de *groupes de contrôle ; l'*usage d'un *manuel d'intervention* codifié ; et sur le plan statistique, l'accès à un regroupement de nombre important de cas par les *méta-analyses*

A l'instar de cette *médecine fondée sur les preuves*, des associations professionnelles aux Etats-Unis ont ainsi établi une hiérarchisation des études afin d'évaluer l'efficacité des psychothérapies « empiriquement prouvées » pour chaque pathologie donnée. Issus en conséquence de cette « médicalisation » de la recherche en psychothérapie se sont imposés les principes de la *« Psychothérapie Empiriquement Fondée »* ou '*Empirically supported Psychotherapy'*). Dès lors, seules les psychothérapies ayant prouvé leur efficacité par des études réalisées selon ces critères mériteraient ce label de qualité présumée (Chambless et Hollon, Persons).

Objections aux critères d'évaluation selon les 'Psychothérapies fondées sur les preuves'

De fortes objections se sont progressivement exprimées et on a notamment soulevé une opposition entre le type de traitement étudié dans le cadre des ECR et les psychothérapies réellement exercées dans l'exercice courant des praticiens.

Les principales réserves concernent : l'illusion de l'homogénéité des patients par le regroupement des cohortes pseudo-uniformes des sujets ; la conception « instrumentale » des échanges patient-thérapeute ; les biais méthodologiques inhérents aux méta-analyses car les études moins représentées comportent moins de puissance statistique ; enfin, le problème de la durée évolutive prise en compte dans les études (Westen, Lambert et Bergin, Smith, Knekt).

Donc, l'inférence selon laquelle, à partir des résultats des protocoles ECR, on pourrait conclure à l'*efficacité réelle* des techniques psychothérapiques brèves sur des populations de patients en pratique courante reste très controversée (Lambert et Bergin, Smith)

Or, si en 1995, l'Association américaine des psychologues a fixé des *listes de traitements* validés (Chambless et Hollon), une dizaine d'années plus tard, face à l'ampleur des critiques suscitées, la position de cet organisme a évolué vers un assouplissement de ces critères impliquant l'établissement de bonnes pratiques de soins (Lambert, Levant).

En effet, après avoir prôné précédemment la supériorité des ECR dans la recherche en psychothérapies, la commission ad hoc de cette association est revenue sur ces critères hégémoniques pour retenir également des résultats des études *naturalistiques* et affirmer, d'une part, la nécessité d'adapter à chaque cas individuel les données issues de la recherche et, d'autre part, que la décision d'appliquer une approche psychothérapique à un patient singulier revient au praticien (*Report of the 2005 Presidential Task force on Evidence-Based Practice, American Psychological Association*, Levant F, *July* 2005).

Depuis, nombre de cliniciens attachés à la recherche affirment qu'un nouvel équilibre des recherches pourra émerger tout en développant des études de qualité scientifique Ainsi, l'évaluation de l'efficacité des

psychothérapies selon les critères des ECR doit s'associer à des études de type *naturalistique*, mieux adaptées pour évaluer les pratiques psychothérapeutiques sur le terrain. (Matt, Margison, Zarin).

Analyse du processus selon les études contrôlées randomisées (ECR)

Dans ce processus évolutif, malgré les réserves soulevées et afin de répondre aux attentes de preuves expérimentales, des études sur les psychothérapies psychodynamiques ont été réalisées, adoptant les critères des ECR appliquées à différentes situations cliniques (Leichsenring, 2005 ; Bressi). Ceci afin de tenir compte que leur nombre réduit implique, par manque de puissance statistique, que ces approches deviennent quasi-inexistantes dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques.

Parmi le nombre relativement réduit des études d'efficacité des psychothérapies psychodynamiques, on pourra retenir la méta-analyse de Leichsenring et des études ECR qui apportent des éléments de réponse avec des preuves d'efficacité équivalente des thérapies psychodynamiques brèves comparées aux TCC dans la dépression (Gallagher-Thompson ; Barkham et Rees; Shapiro et Barkham)

Une analyse du processus selon les études contrôlées randomisées (ECR) sur les troubles dépressifs a permis de faire émerger des stratégies thérapeutiques concordantes et établir un protocole unifié des psychothérapies psychodynamiques pour les troubles dépressifs (Leichsenring et Schauenburg).

Les Etudes contrôlées randomisées (n=14) qui ont été retenues ont apporté des preuves de l'efficacité des méthodes de psychothérapie psychodynamique conduites avec manuel (Barkham, M., Rees ; Beutel ; Gibbons ; Cooper ; de Jonghe, Driessen, Gallagher-Thompson ; Heim, Johansson, Knekt ; Maina ; Salminen ; Shapiro ; Thompson).

Pour ce type d'études contrôlées, les guides les plus utilisés ont été ceux de Mann (1973) et Malan (1979), Luborsky (1984), de Jonghe (1994) et Shapiro et Firth (1985).

Dans leur analyse, Leichsenring et Schauenburg, soulignent la présence importante des *facteurs communs* de changement psychothérapique dans les composantes de ces thérapies. Les interventions psychodynamiques en général, peuvent être situées sur un continuum entre le *pôle du soutien* et le pôle de *l'expression des conflits.* A cet égard, les différences entre les approches sont plutôt de l'ordre de l'adaptation à chaque cas particulier. Certaines conceptualisations du traitement mettront davantage l'accent sur les techniques de soutien tandis que d'autres le feront sur l'expression de la conflictualité psychique sous-jacente.

Les conclusions de l'analyse des études conduisent aux préconisations suivantes :

- favoriser l'alliance psychothérapique ;
- privilégier d'abord les éléments de soutien du Moi en rapport avec les fonctions altérées du sujet: interventions d'encouragement, de confirmation, des conseils rassurants et le respect des défenses fondamentales du sujet ;
- prendre en compte des conflits inconscients et les déficiences des fonctions psychiques qui sous-tendent les symptômes de la dépression ;
- différer le recours aux interventions interprétatives pour traiter les conflits inconscients notamment toutes celles qui concernent la relation transférentielle ;
- focaliser les interventions sur l'objectif actuel de réduction des symptômes dépressifs du sujet.

Principes généraux d'un protocole psychodynamique unifié pour les troubles dépressifs

La synthèse des études a permis de proposer le modèle unifié de psychothérapies par l'intégration de ces composantes dans un protocole psychodynamique unifié de traitement de la dépression (Leichsenring et Schauenburg) :

Fixer le cadre psychothérapeutique selon le dispositif face à face. Le thérapeute informe le patient de la dimension dépressive de sa souffrance psychique. Le processus de traitement est expliqué en grandes lignes au patient en soulignant le rôle actif qu'il devra assumer afin que la psychothérapie réponde aux objectifs attendus (Luborsky 1984).

Favoriser l'alliance thérapeutique et les interventions de soutien

Le thérapeute adopte une attitude présente et interactive afin de développer l'alliance thérapeutique : explique le processus des séances, conforte le patient dans la réalisation de son amélioration. La régression par la mobilisation intense des affects est généralement limitée en évitant de longues périodes de silence. (Crits-Christoph, 1991).

L'usage tant des interventions de soutien qu'interprétatives dépend des capacités psychiques des patients. Les recherches sur les types d'interprétations ont montré que dans les psychothérapies psychodynamiques une place trop importante laissée aux interprétations transférentielles est associée, chez les patients les plus gravement atteints, à des résultats négatifs.

Si des interprétations d'ordre transférentiel concernant la relation thérapeutique peuvent s'expliciter, elles doivent être soigneusement évaluées en tenant compte de la capacité actuelle du patient à les intégrer et, plus globalement, de la qualité des relations d'objet du patient (Gibbons,2012 et Gabbard, 2006).

Motiver, aborder l'ambivalence et fixer les objectifs du traitement

Selon les concepts classiques de l'approche psychodynamique, en prenant une position empathique, le thérapeute clarifie et interprète à multiples reprises l'ambivalence des patients et stimule la compréhension des résistances au changement. Des objectifs du traitement réalistes sont définis, pas seulement visant la réduction des symptômes, mais également l'amélioration des relations interpersonnelles.

Identifier les conflits fondamentaux sous-jacents

Une fois que les symptômes anxieux sont significativement effacés, le thérapeute pourra alors aborder, par sa formulation du cas, les thèmes conflictuels centraux (Luborski) associés à la crise dépressive (Gibbons et al., 2012). Le conflit actuel est identifié et mis en lien avec les conflits plus anciens non résolus. Le conflit relationnel central est celui qui se produit de manière répétitive dans l'histoire du patient.

Il est recommandé d'aborder *ce conflit relationnel central* et expliquer les symptômes en tant que « configuration personnelle de sa dépression ». Ces symptômes sont interprétés comme une réponse adaptative dans le cadre d'une tentative de résolution des problèmes. La prise de conscience ne doit pas se limiter à sa composante cognitive, mais viser la dimension émotionnelle par la compréhension dynamique des défenses et des affects refoulés.

Fin de séances et prévention des rechutes

Les besoins du patient au début et à la fin du traitement peuvent être sensiblement différents. Néanmoins, dans la dépression, la fin du traitement est considérée comme une étape particulièrement importante, en particulier en ce qui concerne la prévention des rechutes.

L'anticipation des séances de consolidation doit être présentée dès le début de la prise en charge afin que cette partie de la psychothérapie soit comprise comme faisant partie du programme thérapeutique initial.

Pendant la période de fin, les conflits liés aux deuils sont souvent réactivés par l'anticipation de la perte du thérapeute pouvant faire réapparaître des symptômes dépressifs précédemment effacés.

En conséquence, certains procédés liés à la fin du traitement visent à consolider l'intégration des bénéfices thérapeutiques. Les dernières séances sont réalisées à intervalles réguliers en tant que séances de consolidation afin d'évaluer et de soutenir les améliorations constatées.

Enfin, le thérapeute encourage et conforte le rétablissement des activités et des relations du patient en travaillant sur les élaborations personnelles accomplies durant la psychothérapie.

Pour conclure, malgré certaines différences spécifiques, il apparaît une très grande cohérence entre les composantes des traitements psychodynamiques évalués par des études de type ECR dans la dépression.

Références :

American Psychological Association, Levant RF. Report of the 2005 Presidential Task Force on evidence-based practice. Washington: APA; 2005.
https://www.apa.org/practice/resources/evidence/evidence-based-report.pdf

Barkham M, Rees A, Shapiro DA, Stiles WB, Agnew RM, Halstead J, *et al.* Outcomes of time-limited psychotherapy in applied settings: replicating the Second Sheffield Psychotherapy Project. J Consult Clin Psychol 1996;64(5):1079-85.

Bressi C, Fronza S, Minacapelli E, Nocito EP, Dipasquale E, Magri L, *et al.* Short-Term Psychodynamic Psychotherapy with Mentalization-Based Techniques in Major Depressive Disorder patients: Relationship among alexithymia, reflective functioning, and outcome variables - A Pilot study. Psychol Psychother 2016.

Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. J Consult Clin Psychol 1998;66(1):7-18.

Cooper PJ, Murray L, Wilson A, Romaniuk H. Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression. I. Impact on maternal mood. Br J Psychiatry 2003;182:412-9.

Crits-Cristoph P, Baranackie K, Kurcias J, Beck A, Carroll K, Perry K, *et al.* Meta-Analysis of Therapist Effects in Psychotherapy Outcome Studies. Psychother Res 1991;1(2):81-91.

De Jonghe F, Hendricksen M, van Aalst G, Kool S, Peen V, Van R, *et al.* Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. Br J Psychiatry 2004;185:37-45.

De Jonghe F, Kool S, van Aalst G, Dekker J, Peen J. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. J Affect Disord 2001;64(2-3):217-29.

De Jonghe F, Rijnierse P, Janssen R. Psychoanalytic supportive psychotherapy. J Am Psychoanal Assoc 1994;42(2):421-46.

Driessen E, Van HL, Don FJ, Peen J, Kool S, Westra D, *et al.* The efficacy of cognitive-behavioral therapy and psychodynamic therapy in the outpatient treatment of major depression: a randomized clinical trial. Am J Psychiatry 2013;170(9):1041-50.

Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, *et al.* National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. Arch Gen Psychiatry 1989;46(11):971-82.

Fischman G. Evaluation des psychothérapies selon l'*Evidence based Medicine*. Enjeux et scientificité du rapport de l'Inserm. Ann Méd Psychol 2005;163(9):769-79.

Fischman G. L'évaluation des psychothérapies et de la psychanalyse. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2009.

Fonagy P. The effectiveness of psychodynamic psychotherapies: an update. World Psychiatry 2015;14(2):137-50.

Fonagy P. Evidence-based psychodynamic psychotherapies. Dans: Association AP, Association IP, Association AP, ed. Psychodynamic Diagnostic Manual (PDM). Silver Spring: Alliance of Psychoanalytic Organisations; 2006. p. 765-818.

Gabbard GO. Psychothérapie psychodynamique. Les concepts fondamentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.

Gallagher-Thompson D, Steffen AM. Comparative effects of cognitive-behavioral and brief psychodynamic psychotherapies for depressed family caregivers. J Consult Clin Psychol 1994;62(3):543-9.

Gérin P, Dazord A. Recherches cliniques « planifiées » sur les psychothérapies. Méthodologie. Paris: INSERM; 1992.

Gibbons MB, Thompson SM, Scott K, Schauble LA, Mooney T, Thompson D, *et al.* Supportive-expressive dynamic psychotherapy in the community mental health system: a pilot effectiveness trial for the treatment of depression. Psychotherapy 2012;49(3):303-16.

Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. Psychoneuroendocrinology 2008;33(6):693-710.

Johansson R, Ekbladh S, Hebert A, Lindstrom M, Moller S, Petitt E, *et al.* Psychodynamic guided self-help for adult depression through the internet: a randomised controlled trial. PLoS One 2012;7(5):e38021.

Kazdin AE. Drawing valid inferences from case studies. J Consult Clin Psychol 1981;49(2):183-92.

Kazdin AE. Drawing valid inferences from case studies. Dans: Kazdin AE, ed. Methodological issues and strategies in clinical research. 3rd ed. Washington: American Psychological Association; 2003.

Kazdin AE. Understanding how and why psychotherapy leads to change. Psychother Res 2009;19(4-5):418-28.

Kendall PC, Holmbeck G, Verduin T. Methodology, design, and evaluation in psychotherapy research. Dans: Lambert MJ, ed. Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change, 5th ed. New York: Wiley; 2004. p. 16-43.

Knekt P, Heinonen E, Harkapaa K, Jarvikoski A, Virtala E, Rissanen J*, et al.* Randomized trial on the effectiveness of long- and short-term psychotherapy on psychosocial functioning and quality of life during a 5-year follow-up. Psychiatry Res 2015;229(1-2):381-8.

Knekt P, Lindfors O, Harkanen T, Valikoski M, Virtala E, Laaksonen MA*, et al.* Randomized trial on the effectiveness of long-and short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy on psychiatric symptoms during a 3-year follow-up. Psychol Med 2008;38(5):689-703.

Lambert MJ, Bergin AE, Garfield SL. Introduction and historical overview. Dans: Lambert MJ, ed. Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change, 5th ed. New York: Wiley; 2004. p. 3-15.

Leichsenring F. Are psychodynamic and psychoanalytic therapies effective? A review of empirical data. Int J Psychoanal 2005;86(Pt 3):841-68.

Leichsenring F, Schauenburg H. Empirically supported methods of short-term psychodynamic therapy in depression - towards an evidence-based unified protocol. J Affect Disord 2014;169:128-43.

Luborsky L. Principes of psychoanalytic psychotherapy. Manual for supportive-expressive treatement. New York: Basic Books; 1984.

Maina G, Forner F, Bogetto F. Randomized controlled trial comparing brief dynamic and supportive therapy with waiting list condition in minor depressive disorders. Psychother Psychosom 2005;74(1):43-50.

Malan DH. Individual psychotherapy and the science of psychodynamics. London: Butterworth; 1979.

Mann J. Time-limited psychotherapy. Cambridge: Harvard University Press; 1973.

Margison FR, Barkham M, Evans C, McGrath G, Clark JM, Audin K*, et al.* Measurement and psychotherapy. Evidence-based practice and practice-based evidence. Br J Psychiatry 2000;177:123-30.

Matt GE, Navarro AM. What meta-analyses have and have not taught us about psychotherapy effects: a review and future directions. Clin Psychol Rev 1997;17(1):1-32.

Persons J, Silberschatz G. Are results of randomized controlled trials useful to psychotherapists? Dans: Kazdin AE, ed. Methodological issues & strategies in clinical research. 3e édition. Washington: American Psychological Association; 2003.

Roth A, Fonagy P. What works for whom? A critical review of psychotherapy research. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2005.
http://www.guilford.com/books/What-Works-for-Whom/Roth-Fonagy/9781593852726/authors

Salminen JK, Karlsson H, Hietala J, Kajander J, Aalto S, Markkula J*, et al.* Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: a randomized comparative study. Psychother Psychosom 2008;77(6):351-7.

Schachter J, Luborsky L. Who's afraid of psychoanalytic research? Analysts' attitudes towards reading clinical versus empirical research papers. Int J Psychoanal 1998;79(Pt 5):965-9.

Shapiro DA, Barkham M, Rees A, Hardy GE, Reynolds S, Startup M. Effects of treatment duration and severity of depression on the effectiveness of cognitive-behavioral and psychodynamic-interpersonal psychotherapy. J Consult Clin Psychol 1994;62(3):522-34.

Shapiro DA, Firth JA. Exploratory therapy manual for the Shefield Psychotherapy Project. Shefield: University of Shefield; 1985.

Shedler J. The efficacy of psychodynamic psychotherapy. Am Psychol 2010;65(2):98-109.

Smith J. From Base Evidence through to evidence base; a consideration of the NICE guidelines, Psychoanalytic Psychotherapy. Psychoanalytic Psychother 2007;21(1):40-60.

Smith ML, Glass GV, Miller TI. Benefits ofpsychotherapy. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1980.

Stiles WB, Hill CE, Elliott R. Looking both ways. Psychother Res 2015;25(3):282-93.

Stiles WB, Shapiro DA, Elliott R. "Are all psychotherapies equivalent?". Am Psychol 1986;41(2):165-80.

Taubner S, Klasen J, Munder T. Why do psychotherapists participate in psychotherapy research and why not? Results of the Attitudes to Psychotherapy Research Questionnaire with a sample of experienced German psychotherapists. Psychother Res 2016;26(3):318-31.

Thompson LW, Gallagher D, Breckenridge JS. Comparative effectiveness of psychotherapies for depressed elders. J Consult Clin Psychol 1987;55(3):385-90.

Waldron S. How can we study the efficacy of psychoanalysis? Psychoanal Q 1997;66(2):283-322.

Wallerstein RS. Psychoanalytic therapy research: its history, present status, and projected future. Dans: Association AP, Association IP, Association AP, ed. Psychodynamic Diagnostic Manual (PDM). Silver Spring: Alliance of Psychoanalytic Organisations; 2006. p. 511-35.

Walls G. Is systematic quantitative research scientifically rigorous? Methodological and statistical considerations. J Am Psychoanal Assoc 2012;60(1):145-52.

Westen D, Novotny C, Thompson-Brenner H. The empirical status of empirically supported psychotherapies: assumptions, findings, and reporting in controlled clinical trials. Dans: Association AP, Association IP, Association AP, ed. Psychodynamic Diagnostic Manual (PDM). Silver Spring: Alliance of Psychoanalytic Organisations; 2006.

Westen D, Novotny CM, Thompson-Brenner H. The empirical status of empirically supported psychotherapies: assumptions, findings, and reporting in controlled clinical trials. Psychol Bull 2004;130(4):631-63.

Widlöcher D, Marie-Cardine M, Braconnier A, Hanin B. Choisir sa psychothérapie. Les écoles, les méthodes, les traitements. Paris: Odile Jacob; 2006.

Zarin DA, Young JL, West JC. Challenges to evidence-based medicine: a comparison of patients and treatments in randomized controlled trials with patients and treatments in a practice research network. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2005;40(1):27-35.

Références

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2002.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_argumentaore.pdf

2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: recognition and management. NICE clinical guideline 90. London: NICE; 2009.
https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-975742636741

3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: evidence update april 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 90 'The treatment and management of depression in adults' (2009). Manchester: NICE; 2012.
https://arms.evidence.nhs.uk/resources/hub/676917/attachment

4. American Psychiatric Association. Treatment of patients with major depressive disorder. Practice guideline. Third ed. Arlington: APA; 2010.
http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf

5. Institute for Clinical Systems Improvement. Adult depression in primary care. Health care guideline. 17th edition. Bloomington: ICSI; 2016.

6. British Association for Psychopharmacology, Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, *et al.* Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2015;29(5):459-525.

7. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. Management of major depressive disorder. Clinical practice guideline. Washington: VA/DoD; 2009.
http://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/MDDFULL053013.pdf

8. New Zealand Guidelines Group. Identification of common mental disorders and management of depression in primary care. An evidence-based best practice guideline. Wellington: Ministry of Health; 2008.

9. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. J Affect Disord 2009;117(Suppl 1):S26-S43.

10. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry 2013;14(5):334-85.

11. Singapore Ministry of Health, Chua HC, Chan LL, Chee KS, Chen YH, Chin SA, *et al.* Ministry of Health clinical practice guidelines: depression. Singapore Med J 2012;53(2):137-43.

12. Malhi GS, Adams D, Porter R, Wignall A, Lampe L, O'Connor N, *et al.* Clinical practice recommendations for depression. Acta Psychiatr Scand 2009;(Suppl 439):8-26.

13. American College of Physicians, Horsley L. ACP guideline on second-generation antidepressants for depression treatment. Am Fam Physician 2009;80(3):291-4.

14. Ministry of Health Malaysia, Malaysian Psychiatric Association, Academy of Medicine of Malaysia. Management of major depressive disorder. Clinical practice guidelines. Putrajaya: MoH; 2007.
http://www.moh.gov.my/penerbitan/CPG2017/3897.pdf

15. Institut national de santé publique du Québec. Faire face à la dépression au Québec. Protocole de soins à l'intention des intervenants de première ligne. Montréal: INSPQ; 2012.
http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1509_FaireFaceDepressionQc_ProtoSoinsInterv1reLigne.pdf

16. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Major depressive disorder in adults: diagnosis and management. Victoria: GPAC; 2013.
http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/depression_full_guideline.pdf

17. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations. Saint-Denis: Afssaps; 2006.
http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/%28offset%29/0

18. Clinical Research Center for Depression, Won E, Park SC, Han KM, Sung SH, Lee HY, *et al.* Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. J Korean Med Sci 2014;29(4):468-84.

19. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Citalopram et escitalopram : allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Lettre aux professionnels de santé. Information actualisée le 9/12/2011 [En ligne] 2011.
http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-

sante/Citalopram-et-escitalopram-Allongement-dose-dependant-de-l-intervalle-QT-Lettre-aux-professionnels-de-sante-information-actualisee-le-9-12-2011

20. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Citalopram and escitalopram: QT interval prolongation-new maximum daily dose restrictions (including in elderly patients), contraindications, and warnings. Drug Safe Update 2011;5(5):A1.

21. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses [En ligne] 2012.
https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm

22. Shin D, Oh YH, Eom CS, Park SM. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. J Neurol 2014;261(4):686-95.

23. Citalopram, escitalopram : pas plus efficaces mais plus toxiques que d'autres IRS. Rev Prescrire 2015;35(386):909.

24. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA*, et al.* Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. J Clin Psychiatry 2014;75(5):e441-e9.

25. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. Ann Pharmacother 2013;47(10):1330-41.

26. Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Andersson C*, et al.* Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. Clin Pharmacol Ther 2012;92(1):72-9.

27. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB*, et al.* QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. BMJ 2013;346:f288.

28. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA*, et al.* Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. Drug Saf 2014;37(1):19-31.

29. Alberti S, Serretti A, Andrisano C, Chiesa A. Insomnia and somnolence induced by second-generation antidepressants during the treatment of major depression: a meta-analysis [abstract]. Eur Neuropsychopharmacol 2014;24(Suppl 1):S69-S70.

30. Mannheimer B, Wettermark B, Lundberg M, Pettersson H, von Bahr C, Eliasson E. Nationwide drug-dispensing data reveal important differences in adherence to drug label recommendations on CYP2D6-dependent drug interactions. Br J Clin Pharmacol 2010;69(4):411-7.

31. American Headache Society, Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, Sun-Edelstein C, Tietjen GE. The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. Headache 2010;50(6):1089-99.

32. Yilmaz Z, Ceschi A, Rauber-Luthy C, Sauer O, Stedtler U, Prasa D*, et al.* Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. Clin Toxicol 2010;48(3):207-12.

33. Kimmel SE, Schelleman H, Berlin JA, Oslin DW, Weinstein RB, Kinman JL*, et al.* The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. Br J Clin Pharmacol 2011;72(3):514-7.

34. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A*, et al.* Dose equivalents of antidepressants: evidence-based recommendations from randomized controlled trials. J Affect Disord 2015;180:179-84.

35. Frisard C, Gu X, Whitcomb B, Ma Y, Pekow P, Zorn M*, et al.* Marginal structural models for the estimation of the risk of Diabetes Mellitus in the presence of elevated depressive symptoms and antidepressant medication use in the Women's Health Initiative observational and clinical trial cohorts. BMC Endocr Disord 2015;15(1).

36. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M, Ebmeier KP, Vahtera J, Virtanen M*, et al.* Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? Biol Psychiatry 2011;70(10):978-84.

37. Von Ruden AE, Adson DE, Kotlyar M. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cardiovascular morbidity and mortality. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2008;13(1):32-40.

38. Hennings JM, Schaaf L, Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication. Curr Pharm Des 2012;18(36):5900-19.

39. Escitalopram : torsades de pointes. Rev Prescrire 2012;32(340):112.

40. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H*, et al.* Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 3:CD006114.

41. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H*, et al.* Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;Issue 2:CD006532.

42. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A*, et al.* Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 7:CD004185.

43. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R*, et al.* Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 4:CD006117.

44. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A*, et al.* Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 7:CD006534.

45. Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C*, et al.* Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;Issue 4: CD006531.

46. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G*, et al.* Antidepressants versus placebo for depression in primary care. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;Issue 3:CD007954.

47. Cipriani A, Geddes JR, Furukawa TA, Barbui C. Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: an evidence-based approach to inform clinical practice. Can J Psychiatry 2007;52(9):553-62.

48. Spijker J, Nolen WA. An algorithm for the pharmacological treatment of depression. Acta Psychiatr Scand 2010;121(3):180-9.

49. Brignone M, Painchault C, Diamand F. Systematic review with qualitative assessment of antidepressant monotherapies in patients with major depressive disorder with an inadequate response to a prior SSRI or SNRI [abstract]. Value Health 2015;18(3):A116.

50. Cipriani A, Barbui C, Butler R, Hatcher S, Geddes J. Depression in adults: drug and physical treatments. BMJ Clin Evid 2011;2011(05):1003.

51. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R*, et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009;373(9665):746-58.

52. Machado M, Einarson TR. Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. J Clin Pharm Ther 2010;35(2):177-88.

53. Baghai TC, Blier P, Baldwin DS, Bauer M, Goodwin GM, Fountoulakis KN*, et al.* General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011;261(Suppl 3):S207-S45.

54. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2009;25(1):161-75.

55. Institute for Clinical Systems Improvement. Adult depression in primary care. Health care guideline. 16th edition. Bloomington: ICSI; 2013.

56. University of Michigan Health System. Depression. Ann Arbor: UMHS; 2011. http://www.med.umich.edu/1info/fhp/practiceguides/depress/depress.pdf

57. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM*, et al.* Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 10:CD006533.

58. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H*, et al.* Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;Issue 3:CD006529.

59. Linde K, Kriston L, Rücker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K*, et al.* Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. Ann Fam Med 2015;13(1):69-79.

60. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, van Noord M*, et al.* Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med 2011;155(11):772-85.

61. De Silva VA, Hanwella R. Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of published studies. Int Clin Psychopharmacol 2012;27(1):8-16.

62. Organisation mondiale de la santé, Mental Health Gap Action Programme. Guide d'intervention mhGAP pour lutter contre les troubles mentaux, neurologiques et liés à l'utilisation de substances psychoactives dans les structures de soins non spécialisées. Genève: OMS; 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242548068_fre.pdf

63. Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 12:CD009138.

64. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;Issue 3:CD004186.

65. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B*, et al.* Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. Ann Fam Med 2005;3(5):449-56.

66. Haute Autorité de Santé. MARSILID 50 mg, comprimé sécable. B/30 (CIP : 3400936882508). Avis de la Commission de la transparence du 17 septembre 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13074_MARSILID_Avis1_RI_CT13074.pdf

67. Thase ME. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. J Clin Psychiatry 2012;73(Suppl 1):10-6.

68. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mirtazapine. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne] 2011.
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result

69. American College of Physicians, Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008;149(10):725-33.

70. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, *et al.* Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;Issue 12:CD006528.

71. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mianserine. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne] 2008.
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result

72. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. TIANEPTINE MYLAN PHARMA 12,5 mg, comprimé enrobé. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne] 2016.
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68363595&typedoc=R&ref=R0288429.htm

73. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Stablon® (tianeptine) : modification des conditions de prescriptiion et de délivrance à partir du 3 septembre 2012. Lettre aux professionnels de santé [En ligne] 2012.
http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Stablon-R-tianeptine-modification-des-conditions-de-prescriptiion-et-de-delivrance-a-partir-du-3-septembre-2012-Lettre-aux-professionnels-de-sante

74. European Medicines Agency. Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne] 2009.
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf

75. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry 2016;61(9):540-60.

76. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJC, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 12:CD008851.

77. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. BMJ 2014;348:g1888.

78. Shu L, Sulaiman AH, Huang YS, Fones Soon Leng C, Crutel Strijckmans V, Kim YS. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25-50mg or fluoxetine 20-40mg in Asian out-patients with major depressive disorder. Asia J Psychiatr 2014;8:26-32.

79. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Valdoxan (agomélatine) : nouvelle contre-indication et rappel concernant l'importance de surveiller la fonction hépatique. Lettre aux professionnels de santé [En ligne] 2013.
http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valdoxan-agomelatine-Nouvelle-contre-indication-et-rappel-concernant-l-importance-de-surveiller-la-fonction-hepatique-Lettre-aux-professionnels-de-sante

80. Haute Autorité de Santé. BRINTELLIX 5 mg comprimé pelliculé. B/28 (CIP : 34009 277 080 2 2). B/98x1 (unidoses) (CIP : 34009 586 174 1 6).
BRINTELLIX 10 mg, comprimé pelliculé. B/28 (CIP : 34009 277 081 9 0). B/98x1 (unidoses) (CIP : 34009 586 175 8 4)
BRINTELLIX 15 mg, comprimé pelliculé. B/28 (CIP : 34009 277 082 5 1). B/98x1 (unidoses) (CIP : 34009 586 176 4 5)
BRINTELLIX 20 mg, comprimé pelliculé. B/28 (CIP : 34009 277 083 1 2). Avis de la Commission de la transparence du 4 février 2015. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/brintellix_pic_ins_avis3modifiele31032015_ct13896.pdf

81. European Medicines Agency. Brintellix 5 mg comprimés pelliculés. Résumé des caractéristiques du produit. London: EMA; 2014.
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130215/anx_130215_fr.pdf

82. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Pract 2014;68(1):60-82.

83. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2012;27(4):215-23.

84. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Haggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Hum Psychopharmacol 2014;29(5):470-82.

85. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2015;76(5):583-91.

86. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2015;76(5):575-82.

87. NHS Choices. Depression: primary care presentation. Map of medicine. London: NHS Choices; 2014.

88. Singapore Ministry of Health. Depression. Clinical practice guidelines. Singapore: MOH; 2011. https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/current/2012/depression/Depression%20CPG_R11.pdf

89. American Psychiatric Association. Treating major depressive disorder. A quick reference guide. Arlington: APA; 2010. http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd-guide.pdf

90. Armstrong C. APA releases guideline on treatment of patients with major depressive disorder. Am Fam Physician 2011;83(10):1224-6.

91. World Health Organization. Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. Geneva: WHO; 2009. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44095/1/9789241547697_eng.pdf

92. Brazilian Medical Association, Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Botelho Sougey E, del Porto JA*, et al.* Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Full version). Rev Bras Psiquiatr 2009;31(Suppl. 1):S7-S17.

93. Härter M, Klesse C, Bermejo I, Schneider F, Berger M. Unipolar depression: diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline. Dtsch Arztebl Int 2010;107(40):700-8.

94. Callahan S, Chapelle F. Les TCC : fondements théoriques et applications cliniques. Paris: Dunod; 2016.

95. Skinner BF. Science and human behavior. New York: Macmillan; 1953.

96. Skinner BF. Beyond freedom and dignity. New York: Hackett Publishing Company; 1971.

97. Bandura A, Blahard EB, Ritter B. Relative efficacy of desensitization and modeling approaches for inducing behavioral, affective, and attitudinal changes. J Pers Soc Psychol 1969;13(3):173-99.

98. Bandura A. Social learning theory. Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1977.

99. Seligman ME. Depression and learned helplessness. Dans: Friedman RJ, Katz MM, Martin M, ed. The psychology of depression. Contemporary theory and research. Oxford: John Wiley and Sons; 1974.

100. Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. J Abnorm Psychol 1978;87(1):49-74.

101. Mirabel Sarron C, Docteur A. Apprendre à soigner les dépressions avec les thérapies comportementales et cognitives. Paris: Dunod; 2013.

102. Ellis A. Rational psychotherapy. J Gen Psychol 1958;59:35-49.

103. Ellis A. Reason and emotion in psychotherapy. New York: Birch Lane Press; 1994.

104. Ellis A. Overcoming resistance. A rational emotive behavior therapy integrated approach. 2nd ed. New York: Springer Publishing Company; 2002.

105. Beck AT. Thinking and depression. II. Theory and therapy. Arch Gen Psychiatry 1964;10:561-71.

106. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford Press; 1979.

107. Beck JS. Cognitive therapy. Basics and beyond. New York: Guilford Press; 1995.

108. Kabat-Zinn J. Full catastrophe living. Using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness. New York: Delacorte Press; 1990.

109. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness based cognitive therapy for depression. A new approach to preventing relapse. New York: Guilford Press; 2002.

110. Hayes SC, Barnes-Holmes D, Roche B. Relational frame theory. A post-skinnerian account of human language and cognition. New York: Kluwer Academic;Plenum Publishers; 2001.

111. Monestès JL, Villatte M. La thérapie d'acceptation et d'engagement. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.

112. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B*, et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the management of adults with major depressive

disorder: Section 2. Psychological treatments. Can J Psychiatry 2016;61(9):524-39.

113. British Columbia Ministry of Health. Family physician guide. For depression, anxiety disorders, early psychosis and substance use disorders. Victoria: BCMOH; 2008.
http://www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2008/fpg_full.pdf

114. NHS Choices. Depression: moderate to severe. Map of medicine. London: NHS Choices; 2014.

115. Kaiser Permanente. Adult depression. National guideline summary. Oakland: Kaiser Permanente; 2012.
http://www.providers.kaiserpermanente.org/info_assets/cpp_cod/cod_depression_cmi_5-2012.pdf

116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
http://www.sign.ac.uk/assets/sign114.pdf

117. British Association for Psychopharmacology, Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, *et al.* Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2008;22(4):343-96.

118. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder. Washington: VA/DoD; 2016.
http://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFINAL82916.pdf

119. Guidi J, Tomba E, Fava GA. The sequential integration of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of the sequential model and a critical review of the literature. Am J Psychiatry 2016;173(2):128-37.

120. Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, Forneris C, Asher GN, Morgan LC, *et al.* Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;351:h6019.

121. Linde K, Sigterman K, Kriston L, Rucker G, Jamil S, Meissner K, *et al.* Effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and meta-analysis. Ann Fam Med 2015;13(1):56-68.

122. Cuijpers P, Turner EH, Mohr DC, Hofmann SG, Andersson G, Berking M, *et al.* Comparison of psychotherapies for adult depression to pill placebo control groups: a meta-analysis. Psychol Med 2014;44(4):685-95.

123. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. Can J Psychiatry 2013;58(7):376-85.

124. Huntley AL, Araya R, Salisbury C. Group psychological therapies for depression in the community: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2012;200(3):184-90.

125. Jakobsen JC, Hansen JL, Simonsen S, Simonsen E, Gluud C. Effects of cognitive therapy versus interpersonal psychotherapy in patients with major depressive disorder: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. Psychol Med 2012;42(7):1343-57.

126. Jakobsen JC, Hansen JL, Storebo OJ, Simonsen E, Gluud C. The effects of cognitive therapy versus 'no intervention' for major depressive disorder. PloS one 2011;6(12):e28299.

127. Vittengl JR, Clark LA, Dunn TW, Jarrett RB. Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: a comparative meta-analysis of cognitive-behavioral therapy's effects. J Consult Clin Psychol 2007;75(3):475-88.

128. NHS Choices. Depression: mild to moderate. Map of medicine. London: NHS Choices; 2014.

129. NHS Choices. Depression: severe and complex. Map of medicine. London: NHS Choices; 2014.

130. Institute for Clinical Systems Improvement. Major depression in adults in primary care. Health care guideline. Fifteenth edition. Bloomington: ICSI; 2012.

131. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults (update): surveillance review decision. Manchester: NICE; 2013.
https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/cg90-depression-in-adults-update-surveillance-review-decision2

132. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, *et al.* Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse: an individual patient data meta-analysis from randomized trials. JAMA Psychiatry 2016;73(6):565-74.

133. Clarke K, Mayo-Wilson E, Kenny J, Pilling S. Can non-pharmacological interventions prevent relapse in adults who have recovered from depression? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Psychol Rev 2015;39:58-70.

134. Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D. Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: a meta-analysis of randomised controlled trials. PloS one 2014;9(4):e96110.

135. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, Byng R, Dalgleish T, Kessler D, *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a

randomised controlled trial. Lancet 2015;386(9988):63-73.

136. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. J Affect Disord 2009;117(Suppl 1):S15-S25.

137. Hunot V, Moore THM, Caldwell D, Davies P, Jones H, Lewis G, *et al.* Interpersonal, cognitive analytic and other integrative therapies versus other psychological therapies for depression [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008702.

138. Churchill R, Caldwell D, Moore THM, Davies P, Jones H, Lewis G, *et al.* Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008696.

139. Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P, Andersson G, Markowitz JC, van Straten A. Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry 2011;168(6):581-92.

140. Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, *et al.* Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. PLoS Med 2013;10(5):e1001454.

141. Linde K, Rücker G, Sigterman K, Jamil S, Meissner K, Schneider A, *et al.* Comparative effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: network meta-analysis. BMC Fam Pract 2015;16:103.

142. Jakobsen JC, Hansen JL, Simonsen E, Gluud C. The effect of interpersonal psychotherapy and other psychodynamic therapies versus "treatment as usual" in patients with major depressive disorder. PloS one 2011;6(4).

143. Driessen E, Hegelmaier LM, Abbass AA, Barber JP, Dekker JJM, Van HL, *et al.* The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis update. Clin Psychol Rev 2015;42:1-15.

144. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. J Consult Clin Psychol 2008;76(6):909-22.

145. Van Hees MLJM, Rotter T, Ellermann T, Evers SMAA. The effectiveness of individual interpersonal psychotherapy as a treatment for major depressive disorder in adult outpatients: a systematic review. BMC Psychiatry 2013;13:22.

146. Price J, Butler R, Hatcher S, von Korff M. Depression in adults: psychological treatments and care pathways. BMJ Clin Evid 2007;2007.

147. Watzlawick P, Weakland J, Fisch R. Changements. Paradoxes et psychothérapie. Paris: Seuil; 1975.

148. Blanchette L. L'approche systémique en santé mentale. Montréal: Presses de l'Université de Montréal; 1999.

149. Gervasoni N. Quelle est la place des thérapies systémiques dans le traitement de la dépression ? Thérapie Familiale 2005;26(4):357-63.

150. Delroeux O. La thérapie brève de Palo Alto : l'approche interactionnelle des situations dépressives. Thérapie Familiale 2008;29(4):513-34.

151. Havet JM. Le symptôme en thérapie familiale systémique. Lettre du Psychiatre 2010;6(6):214-7.

152. Freud S. Inhibition, symptôme et angoisse. Paris: Presses universitaires de France; 1965.

153. Freud S. Deuil et mélancolie (1915). Dans: Freud S, ed. Métapsychologie. Paris: Gallimard; 1968. p. 145-71.

154. Klein M. Contribution à l'étude de la psychogenèse des états maniaco-dépressifs (1934). Dans: Klein M, ed. Essais de psychanalyse : 1921-1945. Paris: Payot; 1968. p. 311-40.

155. Bergeret J. Dépressivité et dépression : dans le cadre de l'économie défensive. Rev Fr Psychanalyse 1976;40(5-6):835-1044.

156. Malan DH. Individual psychotherapy and the science of psychodynamics. London: Butterworth; 1979.

157. Bowlby J. Attachement et perte. Volume 3. La perte. Tristesse et dépression 3e éd. Paris: Presses universitaires de France; 2002.

158. Widlöcher D. Dépression et anxiété. Rev Fr Psychanalyse 2002;66(2):409-22.

159. Brusset B. Les psychothérapies. Paris: Presses universitaires de France; 2003.

160. Chartier JP. Introduction à la technique psychanalytique. Paris: Payot; 2006.

161. Despland JN, Michel L, de Rotten Y. Intervention psychodynamique brève. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.

162. Gabbard GO. Psychothérapie psychodynamique. Les concepts fondamentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.

163. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 6. Special populations: youth, women, and the elderly. Can J Psychiatry 2016;61(9):588-603.

164. De Maat S, Dekker J, Schoevers R, van Aalst G, Gijsbers-van WC, Hendriksen M, *et al.* Short psychodynamic supportive psychotherapy, antidepressants, and their combination in the treatment of major depression: a mega-analysis based on three randomized clinical trials. Depress Anxiety 2008;25(7):565-74.

165. Jakobsen JC, Hansen JL, Simonsen E, Gluud C. The effect of adding psychodynamic therapy to antidepressants in patients with major depressive disorder. A systematic review of randomized clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. J Affect Disord 2012;137(1-3):4-14.

166. Maljanen T, Knekt P, Lindfors O, Virtala E, Tillman P, Harkanen T. The cost-effectiveness of short-term and long-term psychotherapy in the treatment of depressive and anxiety disorders during a 5-year follow-up. J Affect Disord 2016;190:254-63.

167. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. World J Biol Psychiatry 2015;16(2):76-95.

168. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Karyotaki E, Smit Y, Cuijpers P, Debauche M, de Keyser T, *et al.* Dépression majeure (de l'adulte) : efficacité à long terme de la psychothérapie, seule ou en combinaison avec des antidépresseurs. Résumé. Good Clinical Practice. KCE reports 230Bs. (GCP). Bruxelles: KCE; 2014.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_230Bs_Depression_Synthese.pdf

169. Cuijpers P, de Wit L, Weitz E, Andersson G, Huibers MJH. The combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of adult depression: a comprehensive meta-analysis. J Evid-Based Psychother 2015;15(2):147-68.

170. Agency for Healthcare Research and Quality, Gartlehner G, Gaynes BN, Amick HR, Asher G, Morgan LC, *et al.* Nonpharmacological versus pharmacological treatments for adult patients with major depressive disorder. Comparative Effectiveness Review n°161. Rockville: AHRQ; 2015.
https://ahrq-ehc-application.s3.amazonaws.com/media/pdf/major-depressive-disorder_research.pdf

171. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for assessment and management of patients at risk for suicide. Washington: VA/DoD; 2013.
https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/srb/VADODCP_SuicideRisk_Full.pdf

172. National Prescribing Service. Depression: challenges in primary care. News 2012;(78).

173. Royal College of General Practitioners, Royal College of Psychiatrists. Management of depression in older people: why this is important in primary care. London: RCGP; 2014.
http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/clinical-resources/~/media/Files/CIRC/Mental%20Health%20-%202014/3%20%20Managing%20Depression%20In%20Older%20People.ashx

174. Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Issue 1:CD003491.

175. Wilson KC, Mottram PG, Vassilas CA. Psychotherapeutic treatments for older depressed people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;Issue 1:CD004853.

176. Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001;Issue 1: CD000561.

177. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry 2011;72(12):1660-8.

178. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. J Affect Disord 2012;141(2-3):103-15.

179. Huang AX, Delucchi K, Dunn LB, Nelson JC. A systematic review and meta-analysis of psychotherapy for late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry 2015;23(3):261-73.

180. Kirkham JG, Choi N, Seitz DP. Meta-analysis of problem solving therapy for the treatment of major depressive disorder in older adults. Int J Geriatr Psychiatry 2016;31(5):526-35.

181. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ 2011;343:d4551.

182. Kozinszky Z, Dudas RB. Validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for the antenatal period. J Affect Disord 2015;176:95-105.

183. Castro Dias C, Figueiredo B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. J Affect Disord 2015;171:142-54.

184. Meijer JL, Beijers C, van Pampus MG, Verbeek T, Stolk RP, Milgrom J, *et al.* Predictive accuracy of Edinburgh postnatal depression scale assessment during pregnancy for the risk of developing postpartum depressive symptoms: a prospective cohort study. BJOG 2014;121(13):1604-10.

185. Töreki A, Andó B, Dudas RB, Dweik D, Janka Z, Kozinszky Z, *et al.* Validation of the Edinburgh

Postnatal Depression Scale as a screening tool for postpartum depression in a clinical sample in Hungary. Midwifery 2014;30(8):911-8.

186. Töreki A, Andó B, Keresztúri A, Sikovanyecz J, Dudas RB, Janka Z*, et al.* The Edinburgh Postnatal Depression Scale: translation and antepartum validation for a Hungarian sample. Midwifery 2013;29(4):308-15.

187. Bergink V, Kooistra L, Lambregtse-van den Berg MP, Wijnen H, Bunevicius R, van Baar A*, et al.* Validation of the Edinburgh Depression Scale during pregnancy. J Psychosom Res 2011;70(4):385-9.

188. Ji S, Long Q, Newport DJ, Na H, Knight B, Zach EB*, et al.* Validity of depression rating scales during pregnancy and the postpartum period: impact of trimester and parity. J Psychiatr Res 2011;45(2):213-9.

189. Su KP, Chiu TH, Huang CL, Ho M, Lee CC, Wu PL*, et al.* Different cutoff points for different trimesters? The use of Edinburgh Postnatal Depression Scale and Beck Depression Inventory to screen for depression in pregnant Taiwanese women. Gen Hosp Psychiatry 2007;29(5):436-41.

190. Teissèdre F, Chabrol H. Detecting women at risk for postnatal depression using the Edinburgh Postnatal Depression Scale at 2 to 3 days postpartum. Can J Psychiatry 2004;49(1):51-4.

191. Teissedre F, Chabrol H. Etude de l'EPDS (Echelle postnatale d'Edinburgh) chez 859 mères : dépistage des mères à risque de développer une dépression du post-partum. L'Encéphale 2004;30(4):376-81.

192. Adouard F, Glangeaud-Freudenthal NM, Golse B. Validation of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) in a sample of women with high-risk pregnancies in France. Arch Womens Ment Health 2005;8(2):89-95.

193. Garcia-Esteve L, Ascaso C, Ojuel J, Navarro P. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in Spanish mothers. J Affect Disord 2003;75(1):71-6.

194. Guedeney N, Fermanian J. Validation study of the French version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS): new results about use and psychometric properties. Eur Psychiatry 1998;13(2):83-9.

195. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. Br J Psychiatry 1987;150:782-6.

196. Davis K, Pearlstein T, Stuart S, O'Hara M, Zlotnick C. Analysis of brief screening tools for the detection of postpartum depression: comparisons of the PRAMS 6-item instrument, PHQ-9, and structured interviews. Arch Womens Ment Health 2013;16(4):271-7.

197. Sidebottom AC, Harrison PA, Godecker A, Kim H. Validation of the Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 for prenatal depression screening. Arch Womens Ment Health 2012;15(5):367-74.

198. Gjerdingen D, Crow S, McGovern P, Miner M, Center B. Postpartum depression screening at well-child visits: validity of a 2-question screen and the PHQ-9. Ann Fam Med 2009;7(1):63-70.

199. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med 2001;16(9):606-13.

200. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA 1999;282(18):1737-44.

201. Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2016;81(4):589-604.

202. Shen ZQ, Gao SY, Li SX, Zhang TN, Liu CX, Lv HC*, et al.* Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. Br J Clin Pharmacol 2017;83(4):909-22.

203. Jiang HY, Xu LL, Li YC, Deng M, Peng CT, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 2016;83:160-7.

204. Stephens S, Ford E, Paudyal P, Smith H. Effectiveness of psychological interventions for postnatal depression in primary care: a meta-analysis. Ann Fam Med 2016;14(5):463-72.

205. Wang S, Yang L, Wang L, Gao L, Xu B, Xiong Y. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the risk of congenital heart defects: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Heart Assoc 2015;4(5):e001681.

206. Molyneaux E, Howard LM, McGeown HR, Karia AM, Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;Issue 9:CD002018.

207. Rais TB, Rais A. Association between antidepressants use during pregnancy and autistic spectrum disorders: a meta-analysis. Innov Clin Neurosci 2014;11(5-6):18-22.

208. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. BMJ Open 2017;7:e013372.

209. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet E, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Br J Clin Pharmacol 2017;83(5):1126-33.

210. Santucci AK, Singer LT, Wisniewski SR, Luther JF, Eng HF, Dills JL, *et al.* Impact of prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors or maternal major depressive disorder on infant developmental outcomes. J Clin Psychiatry 2014;75(10):1088-95.

211. Nordeng H, van Gelder MMHJ, Spigset O, Koren G, Einarson A, Eberhard-Gran M. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. J Clin Psychopharmacol 2012;32(2):186-94.

212. UK Medicines Information, National Health Service. How do you switch between tricyclic, SSRI and related antidepressants? London: NHS; 2015.
http://www.sandwellandwestbhamccgformulary.nhs.uk/docs/How%20do%20you%20switch%20between%20TCA%20SSRI%20and%20related%20antidepressants.pdf

213. Norton J, de Roquefeuil G, David M, Boulenger JP, Ritchie K, Mann A. Prévalence des troubles psychiatriques en médecine générale selon le *patient health questionnaire* : adéquation avec la détection par le médecin et le traitement prescrit. L'Encéphale 2009;35(6):560-9.

214. Bouvard M, Cottraux J. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et psychologie. Paris: Masson; 2010.

215. McIntyre RS, Konarski JZ, Mancini DA, Fulton KA, Parikh SV, Grigoriadis S, *et al.* Measuring the severity of depression and remission in primary care: validation of the HAMD-7 scale. CMAJ 2005;173(11):1327-34.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail et de lecture

Collège de la médecine générale (CMG)*

Collège national de la kinésithérapie salariée

Conseil national professionnel de psychiatrie - Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNPP-CNQSP)*

Fédération française d'addictologie (FFA)*

Fédération française de psychiatrie (FFP)*

Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie (FNApsy)*

France Dépression*

Ordre national des pharmaciens*

Société de l'information psychiatrique

Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG)*

Société française de neurologie (SFN)

Société française de physiothérapie

Société française de psychologie (SFP)

Union nationale des amis et familles de malades psychiques (Unafam)

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

► Groupe de travail

Pr Anne-Marie Bouldouyre Magnier, médecin généraliste, Paris – co-présidente du groupe de travail

Dr Georges Fischman, psychiatre, Paris – co-président du groupe de travail

Dr Ahou Pascale Cowppli-Bony, neurologue, Bordeaux – chargée de projet

M. Raphaël Wielgo-Polanin, pharmacien, Baugé-en-Anjou – chargé de projet

Mme Joëlle Favre-Bonté, Saint-Denis – chef de projet HAS

M. Emmanuel Nouyrigat, Saint-Denis – chef de projet HAS

Dr Valérie Izard, Saint-Denis – chef de projet HAS

Dr Nicole Bez, médecin généraliste, Lyon

M. Georges Braoudakis, représentant d'usagers, Grenoble

Dr Frédéric Chapelle, psychiatre, Toulouse

Dr Clément Charra, médecin généraliste, Ladoix Serrigny

Dr Khodor Chatila, ANSM, Saint-Denis

Dr Annaïk Fève, neurologue, Paris

Dr Philippe Guillou, médecin généraliste, Strasbourg

M. Grégory Jocteur Monrozier, psychologue clinicien, Grenoble

Dr Christophe Lamisse, psychiatre, Argenteuil

Mme Annie Le Moenner, représentante d'usagers, Paris

Pr Albert Ouazana, médecin généraliste, Saint-Cyr-l'École

M. Mathieu Robin-Vigneras, représentant d'usagers, Bourges

Mme Imène Sahraoui, docteure en pharmacie, Paris

M. Irénée Skotarek, représentant d'usagers, Paris

Dr Frédéric Urbain, médecin généraliste, Montigny-le-Bretonneux

Dr René Wulfman, psychiatre, Paris

► Groupe de lecture

M. David Alapini, docteur en pharmacie, Dunkerque

Dr Bruno Beauchamps, médecin généraliste, Élancourt

Dr Charles Beck, médecin généraliste, Mulhouse

Pr Michel Benoit, psychiatre, Nice

Dr Maurice Bensoussan, psychiatre, Colomiers

Dr Henri Bernard, psychiatre, Althen

Pr Sylvie Bonin-Guillaume, gériatre, Marseille

Dr Serge Bouhana, médecin généraliste, Aigueblanche

Dr Jean-Yves Breurec, addictologue, Pontorson

Dr Fanny Casanova, médecin généraliste, Buis-les-Baronnies

Mme Gladys Charles Palin, psychologue clinicienne, Capesterre Belle Eau - Guadeloupe

Dr Joël Cogneau, médecin généraliste, Saint-Avertin

Dr Olivier Drunat, gériatre, Paris

Mme Claude Finkelstein, représentante d'usagers, Paris

M. Damien Fouques, psychologue clinicien, Paris

M. Francois Hamon, cadre de santé, Romorantin-Lanthenay

M. Pierre Heinis, docteur en pharmacie, Barthenheim

M. Michel Laspougeas, docteur en pharmacie, Mauvezin

M. Benoit-Guillaume Lavaux, docteur en pharmacie, Vénissieux

Dr Michel Lévêque, médecin généraliste, Thann

Pr Pierre-Michel Llorca, psychiatre, Clermont-Ferrand

Dr Claire Meignan, médecin généraliste, Orly

Dr Serge Moser, médecin généraliste, Carspach

Mme Stephany Orain-Pelissolo, psychologue, Paris

Dr Marie Pénicaud, médecin généraliste, Argenteuil

Pr Anne-Sophie Rigaud, gériatre, Paris

Dr Bruno Romeo, psychiatre, Villejuif

Mme Amélie Rousseau, professeur des universités, psychologue, Lille

M. Stéphane Roy, psychologue, Bourges

Dr Yannick Schmitt, médecin généraliste, Strasbourg

Mme Christine Vaillandet, psychologue clinicienne, Brumath

Pr Michel Walter, psychiatre, Brest

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Fiche descriptive

Titre	Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	• Mieux identifier les patients atteints d'un épisode dépressif caractérisé isolé. • Prévenir le risque suicidaire et obtenir un impact positif sur les souffrances psychiques des patients ayant un épisode dépressif caractérisé. • Proposer une stratégie thérapeutique en fonction de la sévérité de l'épisode dépressif caractérisé. • Améliorer la qualité de vie et le handicap de ces patients.
Patients concernés	Les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé isolé. Sont exclus du thème traité : les dépressions de l'enfant et de l'adolescent ; les épisodes dépressifs liés à un trouble organique ; les dépressions réactionnelles ; les troubles de l'adaptation et du stress ; les épisodes psychiatriques antérieurs ou coexistants (troubles bipolaires, signes psychotiques) ; le trouble dépressif récurrent (dépressions récidivantes), les symptômes résiduels de dépression ; les dépressions chroniques ou résistantes.
Professionnels concernés	Médecins généralistes, médecins gériatres, médecins du travail et autres professionnels de santé de premiers recours. Autres professionnels, notamment : psychiatres, psychologues cliniciens, psychothérapeutes, infirmiers, etc. Tous professionnels de santé, et travailleurs sociaux (assistantes sociales, etc.) concernés par le thème.
Demandeur	Autosaisine de la HAS
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Dr Joëlle Favre-Bonté, chef de projet, M. Emmanuel Nouyrigat, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence) Secrétariat : Mme Sladana Praizovic
Recherche documentaire	De janvier 2003 à mai 2017 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique) Réalisée par Mme Mireille Cecchin, avec l'aide de Mme Sylvie Lascols (chef du service Documentation – Veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Pascale Cowppli-Bony, neurologue, Bordeaux ; M. Raphaël Wielgo-Polanin, pharmacien, Baugé-en-Anjou ; Dr Joëlle Favre-Bonté, chef de projet
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (co-présidents : Pr Anne-Marie Bouldouyre Magnier, médecin généraliste, Paris ; Dr Georges Fischman, psychiatre, Paris), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en octobre 2017

Titre	Épisode dépressif caractérisé de l’adulte : prise en charge en soins de premier recours
Actualisation	L’actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Argumentaire scientifique et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr